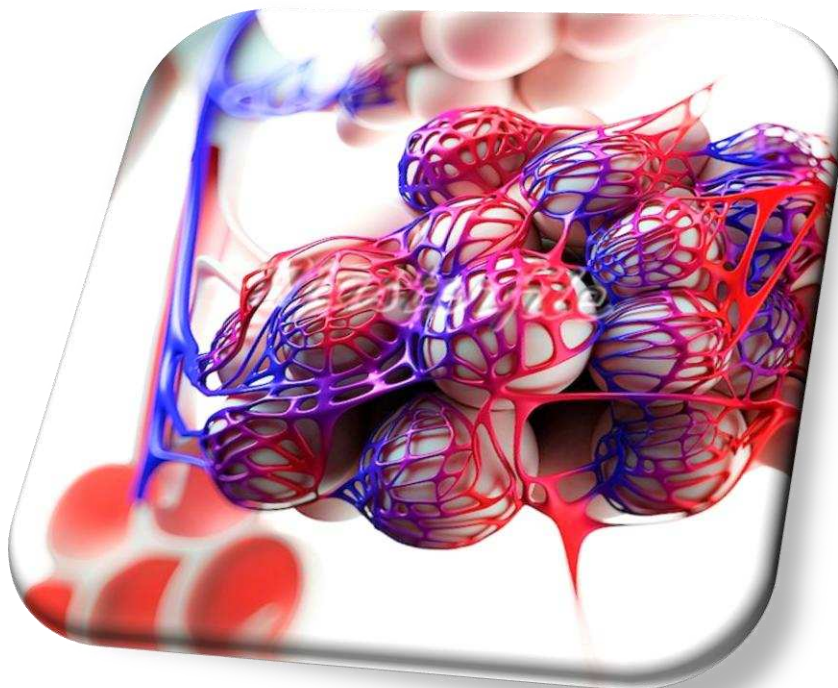
MEDICINSKI FAKULTET U RIJECI
STUDIJ SESTRINSTVA

FIZIOLOGIJA

skripta za pripremu ispita



Filip Knezović, student 1. godine sestrinstva
U Rijeci, studeni 2013.

POJMOVI BITNI ZA RAZUMIJEVANJE FIZIOLOGIJE

- atomi, molekule; anorganske i organske molekule; voda
- ionska i kovalentna veza; disulfidna veza
- plinovi u krvi – kisik i ugljični dioksid; stanična respiracija
- kiseline, baze; pH; acidoza, alkaloza
- puferi; jaka kiselina slaba baza, jaka baza slaba kiselina
- organske molekule – ugljikohidrati (šećeri); lipidi (hidrofilno – hidrofobno); proteini i vrste proteina (enzimi, hormoni, hemoglobin, mioglobin, protutijela, miozin, aktin); enzimi; nukleinske kiseline (DNA, RNA, ATP)
- stanica, stanična membrana; humana stanica
- oblik eritrocita u otopinama razne koncentracije soli
- prijenos tvari kroz staničnu membranu
- sinteza proteina
- stanični ciklus
- tkiva – epitelno, mišićno, vezivno, nervno

PRIJENOS TVARI KROZ STANIČNU MEMBRANU

Stanična membrana je **SELEKTIVNO (ODABIRNO)** propusna za različite tvari. **Kroz hidrofobni lipidni dvosloj najlakše prolaze male hidrofobne (nepolarne) molekule, a najteže elektroliti (ioni).**
Veća liposolubilnost (topivost u mastima) → lakši prolaz krozlipidni dvosloj

Načini prolaska molekula kroz staničnu membranu

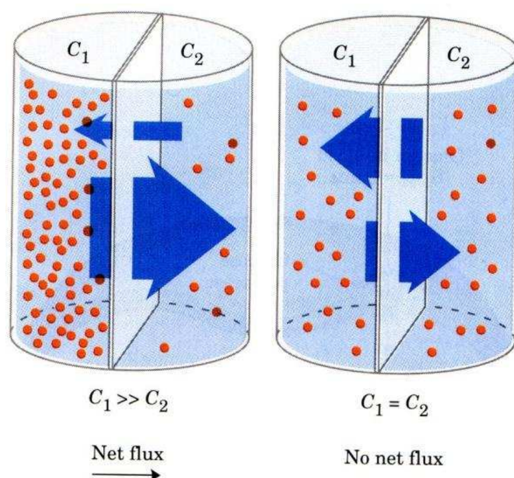
1. Pasivni procesi - DIFUZIJA:
   a) Obična difuzija - kroz lipidni dvosloj (npr. O_2, CO_2)
   b) Olakšana difuzija - kroz membranske kanale ili preko nosača
2. Aktivni procesi - koristi energiju iz ATP-a
   a) pomoću aktivnih crpki
      - primarno aktivni transport
      - sekundarno aktivni transport
   b) vezikularni transport (endocitoza i egzocitoza)

Osnovni princip difuzije
Difuzija – transport koji ne treba posrednika (PASIVNI TRANSPORT)

- **kinetičko gibanje čestica niz koncentracijski gradijent do izjednačenja koncentracija tvari**

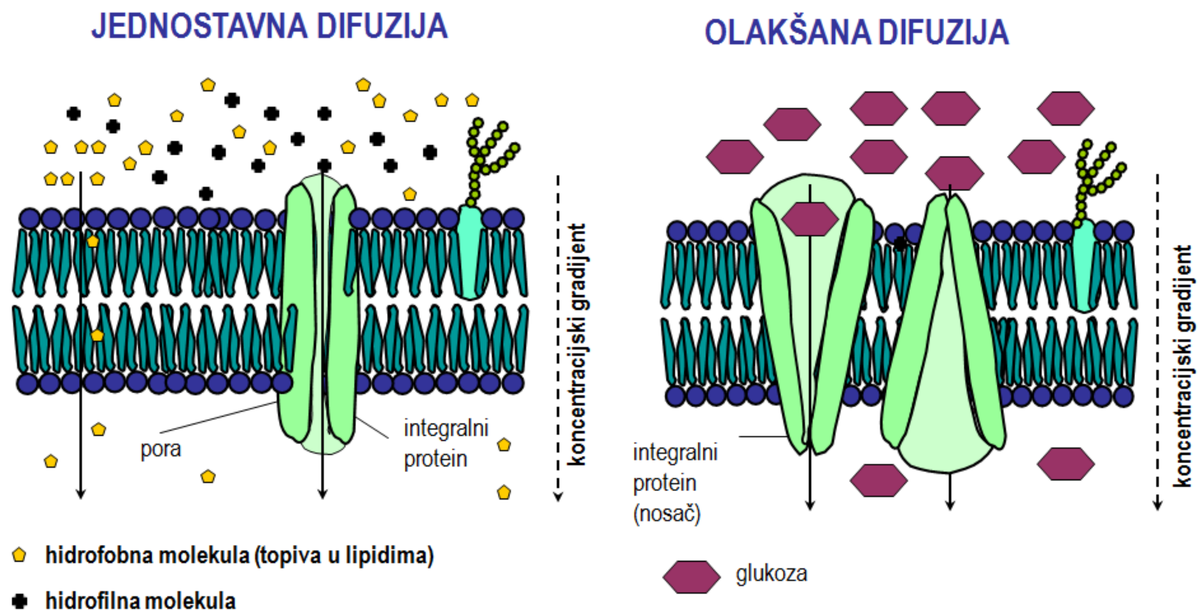
Ovisi o:

- **koncentracijskom gradijentu** (elektrokemijskom ako je riječ o nabijenim česticama)
- ***propusnosti i površini*** "plohe", tj. membrane kroz koju se odvija
- **vremenu** (duljini kontakta sa membranom)



Difuzijom se ne može nagomilati tvar nasuprot prvotnom koncentracijskom gradijentu!

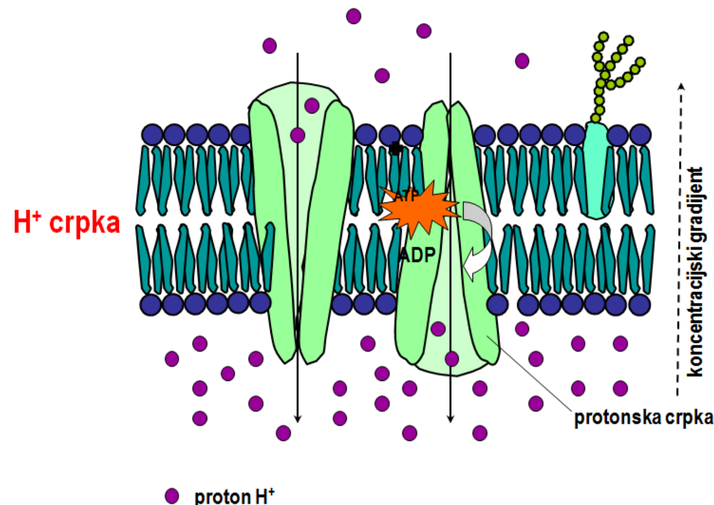
Vrste difuzije
PASIVNI PROCESI – tvari prolaze kroz membranu bez utroška stanične energije. Molekule putuju niz koncentracijski gradijent, tj. iz područja veće u područje manje koncentracije **(jednostavna difuzija i *olakšana difuzija*)**



Ioni pasivno difundiraju niz koncentracijski gradijent kroz membranske **ionske kanale**

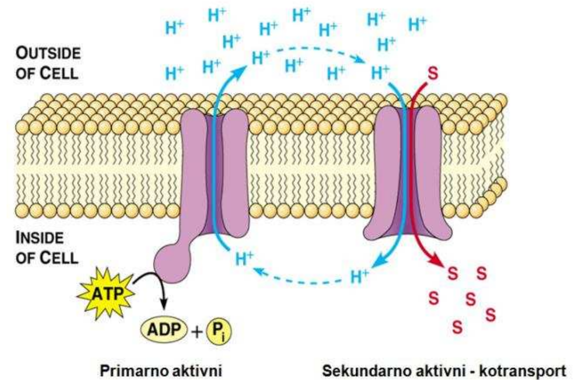
- **kanali nadzirani naponom**
- **kanali nadzirani ligandom**
- **mehanosenzitivni kanali**

Akivni transport
AKTIVNI PROCESI – tvari prolaze kroz membranu uz utrošak stanične energije. Molekule putuju suprotno koncentracijskom gradijentu, tj. iz područja manje u područje više koncentracije (npr. Na^+/K^+ crpka, H^+ crpka...)



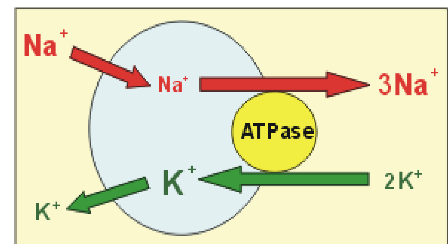
Vrste aktivnog transporta

- **primarno aktivni** – izravno koristi ATP za prijenos i nagomilavanje tvari
- **sekundarno aktivni** – koristi koncentracijski gradijent jedne tvari nastao primarno aktivnim transportom (tj. difuziju "niz" njega), kako bi se druga tvar prenijela nasuprot svog gradijenta
  - **kotransport ili sinport** – obje tvari prenose se u istom smjeru
  - **kontratransport ili antiport – tvari se prenose u suprotnim smjerovima**



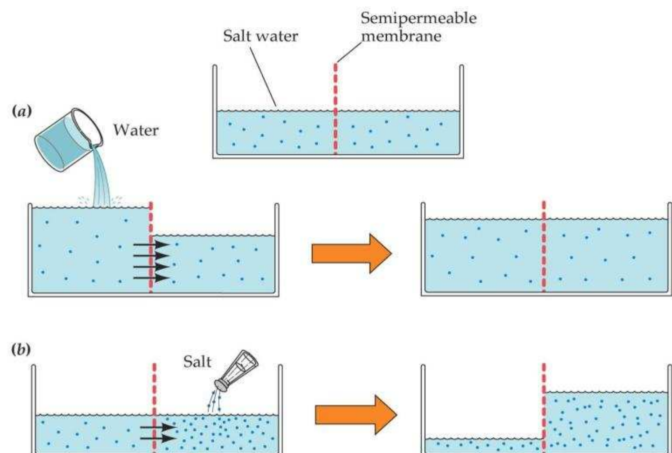
Na^+/K^+ ATPaza

- hidroliza 1 ATP – a prenosi 2 K^+ i 3 Na^+ protiv koncentracijskog gradijenta
- održava nejednoliku distribuciju iona Na^+ i K^+ na staničnoj membrani – membranski potencijal u mirovanju
- održava stanični volumen
- koncentracijski gradijent Na^+ za sekundarni aktivni transport

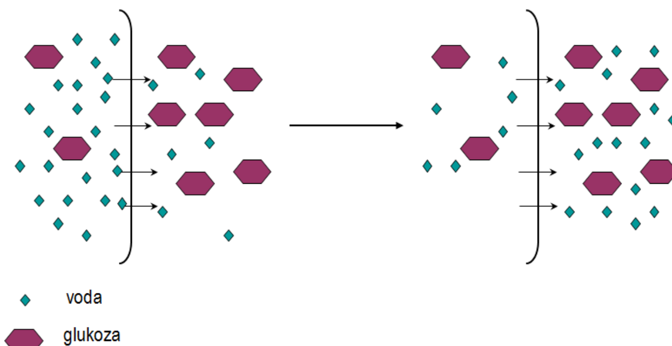


Osmoza

Neto kretanje molekula vode kroz selektivno propusnu membranu iz područja veće koncentracije vode (manje koncentracije otopljene tvari) u područje manje koncentracije vode (veće koncentracije otopljene tvari).



Osmoza kroz stanične membrane



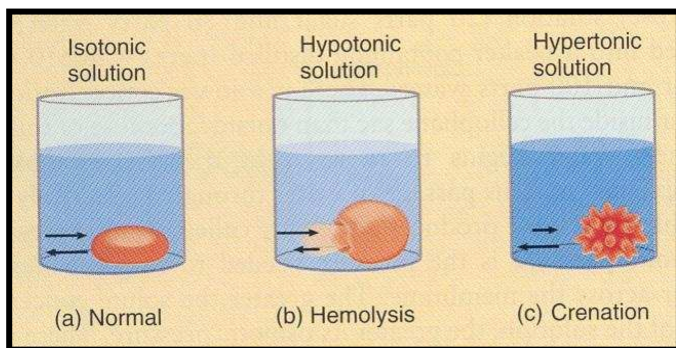
OSMOTSKI TLAK – tlak potreban da zaustavi protok vode kroz membranu tijekom procesa osmoze

Odnosi različito osmolarnih otopina

Izotonična otopina – koncentracija vode i otopljene tvari je jednaka s obiju strana stanične membrane

Hipotonična otopina – stanica se nalazi u otopini kojoj je koncentracija otopljenih tvari manja nego u njoj samoj – stanica bubri

Hipertonična otopina – stanica se nalazi u otopini kojoj je koncentracija otopljenih tvari veća nego u njoj samoj – stanica se skvrčava



KRVNE STANICE I HEMATOPOEZA

Krv je sastavljena je od tekućeg dijela (PLAZME) i *staničnog (korpuskularnog) dijela* (KRVNE STANICE)

Fizikalne karakteristike krvi

- krv je ljepljiva, neprozirna tekućina
- boja varira od grimizne (bogata kisikom) do tamno crvene (osiromašena kisikom)
- pH krvi je 7.35–7.45
- temperatura je 38°C, viša od “normalne” tjelesne temperature
- krv čini otprilike 8% tjelesne mase
- prosječan volumen krvi je 5–6 l za muškarce i 4–5 l za žene

Krvna plazma

Krvna plazma sadrži više od 100 otopljenih tvari:
– Proteini

- Albumini (pH i osmotski tlak)
- α, β i g globulini (transportni proteini i protutijela)
- Faktori zgrušavanja krvi (protrombin i fibrinogen)
- enzimi i hormoni

– Neproteinske tvari – mliječna kiselina, urea, kreatinin
– Organske hranjive tvari – glukoza, ugljikohidrati, amino kiseline
– Elektroliti – natrij, kalij, kalcij, kloridi, bikarbonati
– Respiracijski plinovi – kisik i ugljik dioksid
Plazma prenosi toplinu

PLAZMA

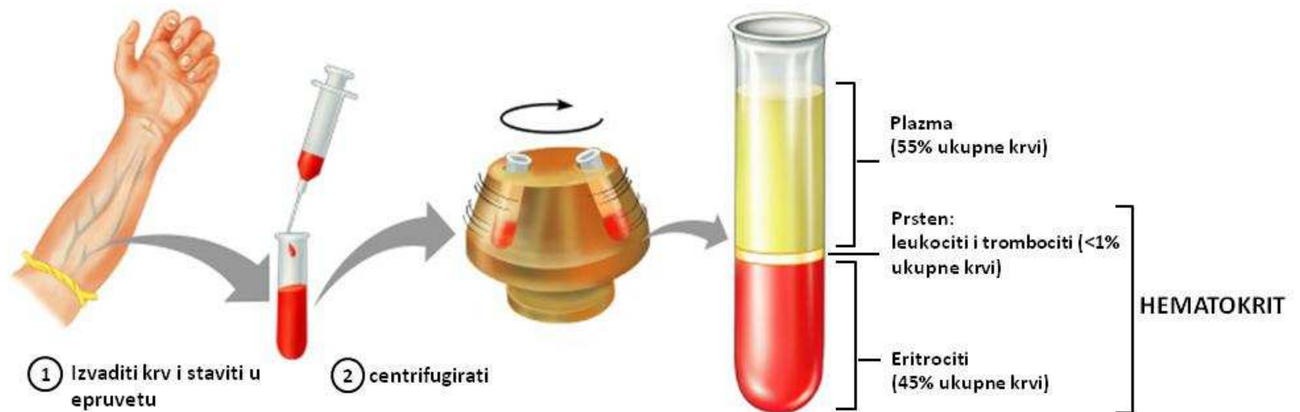
- sastavljena je od vode (~ 92%), bjelančevina plazme i otopljenih tvari (elektroliti, hranidbene tvari, vitamini, hormoni, otpadni produkti metabolizma)
– **serum** je plazma bez čimbenika zgrušavanja

STANIČNI ELEMENTI KRVI SU:

– ERITOCITI ili crvene krvne stanice
– LEUKOCITI ili bijele krvne stanice
– TROMBOCITI ili krvne pločice

HEMATOKRIT (Htc) je udio (postotak) krvnih stanica u ukupnom volumenu krvi, od čega 99% otpada na eritrocite.

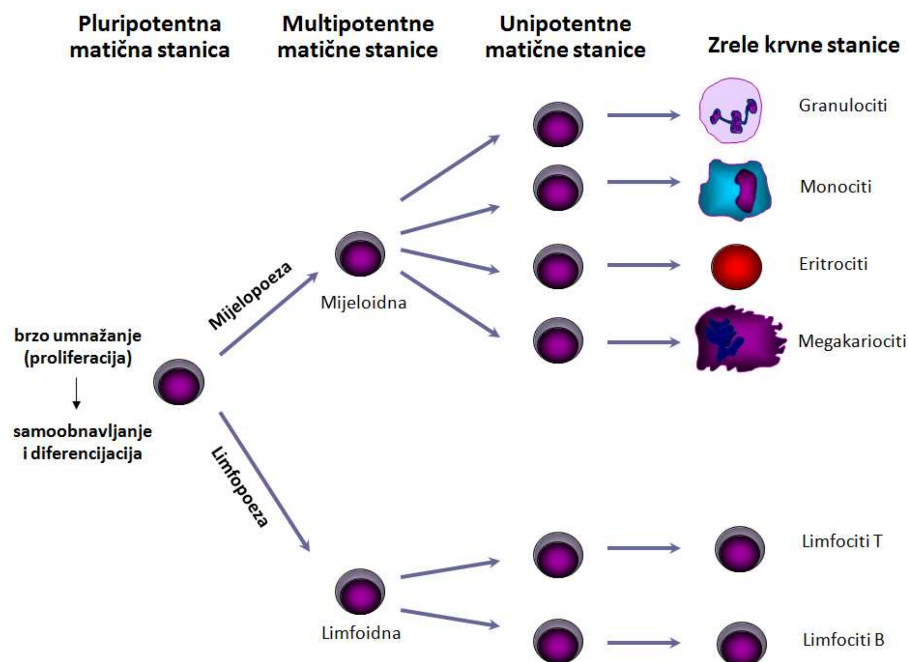
- Htc je manji ako je manje eritrocita ili ako je veći volumen plazme!



Normalne vrijednosti hematokrita:
M: 40 - 52%
Ž: 35 - 47%

HEMATOPOEZA je proces stvaranja krvnih stanica.

- tijekom embrionalnog i fetalnog života krvne stanice stvaraju žumanjčana vreća, jetra, slezena i crvena koštana srž
- nakon rođenja hematopoeza se odvija u koštanoj srži gotovo svih kostiju (do otprilike 5. godine života)
- sa starenjem hematopoeza se održava samo u koštanoj srži plosnatih (membranskih kostiju) kao što su prsna kost, rebra, zdjelica, kralješci



ERITROCITI

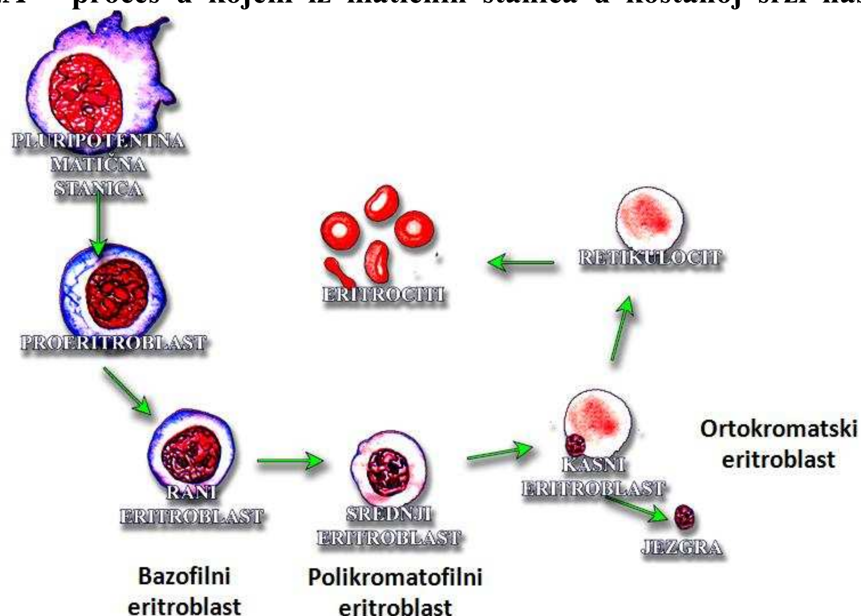
- bikonkavne pločice (obostrano udubljene) u obliku diska, bez jezgre i organela, ispunjene metaloproteinom **hemoglobinom (Hb)**
- čuvaju hemoglobin u krvi kako se ne bi kroz kapilare procijedio u tkiva i putem bubrega u mokraću
- hemoglobin prenosi kisik od pluća do tkiva i sudjeluje u prijenosu ugljikova dioksida od tkiva do pluća
- jak acidobazni pufer

Normalni raspon koncentracije eritrocita u krvi
Muškarci: 4,9-5,5 x 10^{12}/L
Žene: 4,4-5,0 x 10^{12}/L

Hemoglobin se sastoji od 4 globinska polipeptidna lanca:
2 molekule α globina i 2 molekule β globina (2 α i 2 β polipeptidna lanca).
Svaki globinski lanac vezana je jedna molekula hema (ukupno 4 hema u molekuli hemoglobina).
Svaka molekula hema ima 1 atom željeza (Fe 2^{+}/ fero oblik) koji reverzibilno veže jednu molekulu kisika.
Svaka molekula hemoglobina može prenijeti 4 molekule kisika.

- **Hemoglobin reverzibilno vezuje kisik i većina kisika u krvi je vezana na hemoglobin**
  - **veći afinitet prema kisiku pri većim parcijalnim tlakovima kisika → vezanje kisika za Hb u plućima**
- **Oksihemoglobin – hemoglobin vezan s kisikom**
- **Periferna tkiva – manji parcijalni tlak kisika → manji afinitet Hb prema kisiku → otpuštanje kisika u tkiva**
- **Deoksihemoglobin** – hemoglobin nakon otpuštanja kisika tkivima (reducirani Hb)
- **Karbaminohemoglobin** – hemoglobin vezan s CO_2 - vezanje CO_2 u kapilarama perifernih tkiva

ERITROPOEZA – proces u kojem iz matičnih stanica u koštanoj srži nastaju zreli eritrociti.

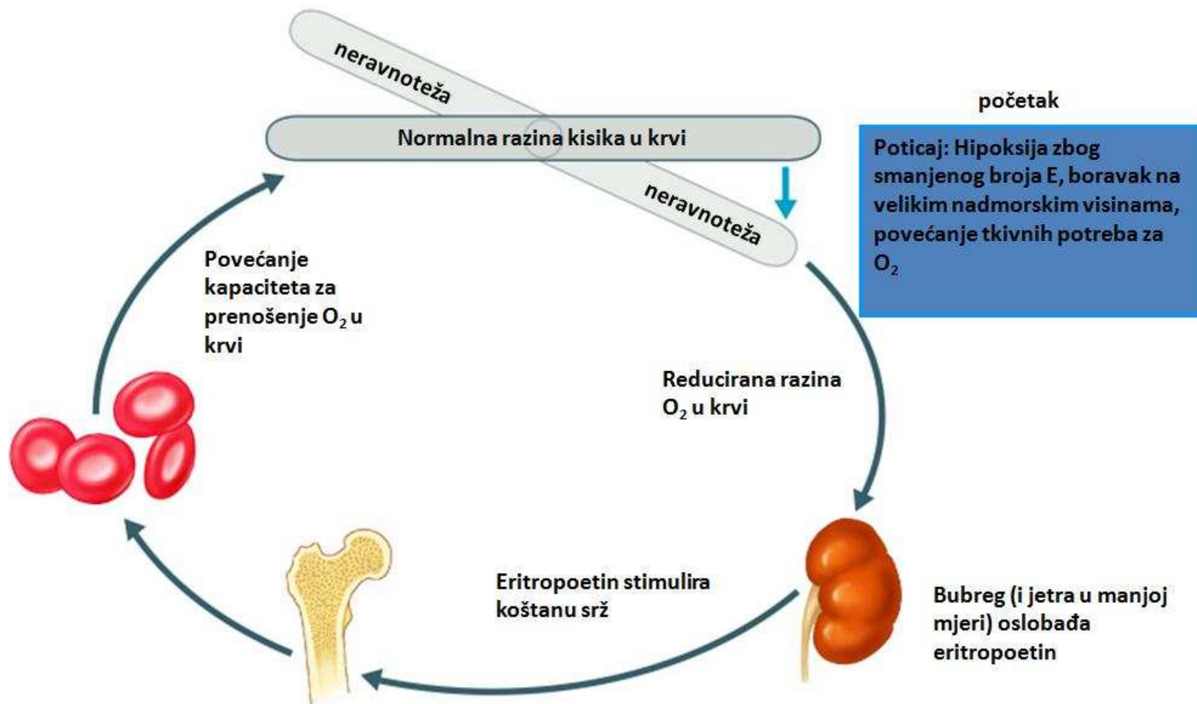


Sinteza hemogoblina započinje u proeritroblastima i traje do faze retikulocita. Zreli eritrociti ne sintetiziraju hemoglobin.

Čimbenici neophodni za odvijanje eritropoeze

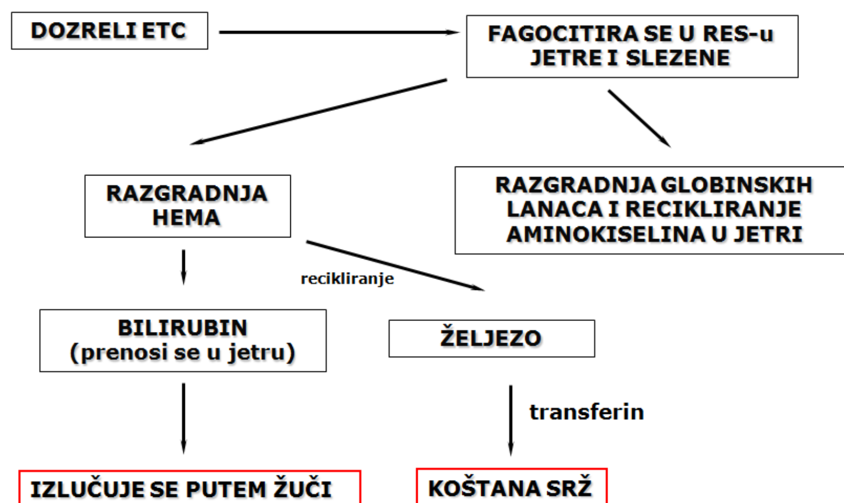
- **ERITROPETIN** – hormon, po strukturi glikoprotein
  - 80-90% ga se stvara u bubrezima, a ostatak u jetri
  - glavni poticaj za njegovo lučenje je smanjena koncentracija O_2 u tkivima (hipoksija)
  - potiče proizvodnju proeritroblasta i njihovu diferencijaciju prema eritrocitima
- **ŽELJEZO** – neophodno za sintezu hema
  - do koštane srži prenosi se krvlju vezano za prijenosu bjelančevinu plazme koja se zove **TRANSFERIN**
  - u organizmu postoje pričuve željeza; u stanicama se željezo pohranjuje vezano za bjelančevinu **FERITIN**
  - kada se feritin u potpunosti zasiti, željezo se nakuplja u stanicama u netopljivom obliku – **HEMOSIDERIN**
- **VITAMIN B12** } **potrebni za sintezu DNA**
- **FOLNA KISEKINA** } **(nukleotida timidin-trifosfata)**
  - **njihov nedostatak čest zbog smanjene apsorpcije u kroničnim bolestima crijeva (celijakija, Crohnova bolest)**
  - **za apsorpciju vitamina B12 neophodan unutarnji faktor kojeg luče parijetalne stanice želuca**

Regulacija eritropoeze eritropoetinom



Raspadanje ostarijelih eritrocita

- eritrociti imaju životni ciklus od 100 do 120 dana
- starenjem enzimi se denaturiraju, a stanična membrana postaje krhka
- mrtve i oštećene eritrocite odstranjuje jetra i slezena
- globinska molekula i željezo se recikliraju



HEMATOLOŠKI INDEKSI

Prosječan stanični volumen eritrocita (mean corpuscular volume) - **MCV**

$$MCV\ (fL) = \frac{\text{Vrijednost hematokrita (volumni udio)}}{\text{Broj eritocita (u 1 L krvi)}}$$

normalne vrijednosti: 82 – 92 fL (10^{-15} L)

Prosječan stanični hemoglobin (mean corpuscular hemoglobin) - **MCH**

$$MCH\ (pg) = \frac{\text{Koncentracija hemoglobina (g/L)}}{\text{Broj eritrocita (u 1 L krvi)}}$$

normalne vrijednosti: 27 – 31 pg

Prosječna stanična koncentracija hemoglobina (mean corpuscular hemoglobin concentration) – **MCHC**

$$MCHC\ (g/L) = \frac{\text{Koncentracija hemoglobina (g/L)}}{\text{Vrijednost hematokrita (volumni udio)}}$$

normalne vrijednosti: 310 – 350 g/L

Indeks boje (colour indeks) – **CI**

$$CI = \frac{\text{Hb kao numerička frakcija norme}}{\text{E kao numerička frakcija norme}}$$

norma: M : 160 g/L Hb; 5 x 10^{12}/L eritrocita
Ž : 140 g/L Hb; 4 x 10^{12}/L eritrocita

normalne vrijednosti: 0,9 - 1,1

Leukociti su jedine krvne komponente koje su kompletne stanice, a funkcija im je zaštita organizma od mikroorganizama i stranih tvari

– **Manje su brojni od eritrocita**
– **Normalni broj leukocita u perifernoj krvi je 4-10 x 10^9 /L.**
– **Čine oko 1% ukupnog volumena krvi**
– **Mogu napustiti kapilare dijapedezom**
– **Kreću se kroz tkivne prostore**

Leukocitoza – broj leukocita iznad 10 x 10^9 /L
– **normalan odgovor na infekciju i upalu**

Vrste leukocita

- heterogena skupina stanica
- grupirani prema morfološkim karakteristikama ili prema razvoju
- dvije osnovne skupine su GRANULOCITI i AGRANULOCITI

GRANULOCITI - imaju svjetlosnim mikroskopom vidljive granule (zrnca) u citoplazmi
- razlikuju se prema različitom afinitetu granula za pojedine boje



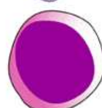
AGRANULOCITI – svjetlosnim mikroskopom ne uočavaju se zrnca u citoplazmi



LIMFOCITI T – uništavaju stanice zaražene virusima i tumorske stanice
LIMFOCITI B – diferenciraju se u **PLAZMA STANICE** koje izlučuju **PROTUTIJELA (IMUNOGLOBULINE)**

DIFERENCIJALNA KRVNA SLIKA (DKS)

• udio (postotak) pojedinih vrsta leukocita u krvi

	*NEUTROFILI*	*58-68%*	*(62%)*
	*EOZINOFILI*	*1 - 4%*	*(2,3%)*
	*BAZOFILI*	*do 1%*	*(0,4%)*
	*MONOCITI*	*4 - 8%*	*(5,3%)*
	*LIMFOCITI*	*22-35%*	*(30%)*

• **u DKS najzastupljeniji neutrofili, a najmanje bazofili**

RAZVOJ LEUKOCITA
Tijekom LEUKOPOEZE pluripotentne matične stanice se diferenciraju u usmjerene mijeloidne matične stanice i usmjerene limfoidne matične stanice.

Dvije "loze" leukocita:
1. MIJELOIDNA (MIJELOIČNA, MIJELOCITNA) loza - granulociti i monociti
- u potpunosti dozrijevaju u koštanoj srži

2. LIMFOIDNA (LIMFATIČNA, LIMFOCITNA) loza - limfociti
- funkcionalno dozrijevanje završavaju u limfatičkim organima

NEUTROFILI
- promjer 9-12 mikrometara
- granule se boje jednako kiselim i bazičnim bojama
- granule sadrže peroksidaze i hidrolitički enzime
- citoplazma je blago ružičaste boje
- jezgra nepravilna i segmentirana (3, rjeđe 2 ili 4 segmenta)
- <u>najzastupljeniji leukociti u diferencijalnoj krvnoj slici</u>
- neutrofili su prva linija obrane organizma od bakterija
  - u krvi mogu napasti i uništiti bakterije
  - izlaze iz krvi u tkiva na mjesto infekcije

NEUTROFILIJA - povećan broj neutrofila u krvi
- **nastaje u akutnim bakterijskim infekcijama** (poticanje koštane srži na proizvodnju neutrofila jer oni učinkovito uklanjaju bakterije)
- može se razviti pri ozljedi tkiva, teškom fizičkom naporu i emocionalnom stresu

SKRETANJE DIFERENCIJALNE KRVNE SLIKE U LIJEVO

- pojava većeg broja nezrelih, mladih neutrofila zbog snažne stimulacije i hiperprodukcije u koštanoj srži
- nezreli neutrofili imaju **NESEGMENTIRANU, ŠTAPIĆASTU JEZGRU** (nesegmentirani ili štapićasti neutrofili, engl. band form)
- javlja se u akutnim bakterijskim infekcijama

SKRETANJE DIFERENCIJALNE KRVNE SLIKE U DESNO

- pojava većeg broja starih, **HIPERSEGMENTIRANIH** neutrofila (jezgra ima više od 4 segmenta)
- nastaje zbog smanjene produkcije neutrofila u koštanoj srži:

- supresija koštane srži (lijekovi, zračenje, toksini)
- usporena sinteza DNA (manjak vitamina B12 i folne kiseline)

EOZINOFILI

- promjera 11-14 mikrona
- jezgra ima 2-3 okrugla segmenta
- u citoplazmi Imaju crvene do zagasitocrvene (acidofilne) velike, grube, lizosomima – slične granule koje ne pokrivaju jezgru
- sudjeluju u obrani organizma od parazitskih crva
- sudjeluju u alergijskim reakcijama

EOZINOFILIJA – povećanje broja eozinofila. Javlja se kod zaraze parazitima i u alergijskim reakcijama.

BAZOFILI

- jezgra velika, se promjera 8 -11 mikrona
- segmentirana ili samo lagano utisnuta
- u citoplazmi Imaju gruba i nepravilna tamno plavo obojene granule koja prekrivaju jezgru
- granule sadrže HISTAMIN koji širi krvne žile (vazodilatacija)
- imaju važnu ulogu u alergijskim reakcijama
- čine svega 0.5% leukocita u krvi (najmanje zastupljeni u DKS)

MONOCITI

- najveći leukociti, promjer 15 - 20 mikrona
- jezgra leži ekscentrično, nestalna je oblika (bubrežasat, jajasta, potkovasta)
- citoplazma zauzima više od polovine stanice, blijedo plavičaste boje
- izlaze iz cirkulacije, ulaze u tkiva i diferenciraju se u **MAKROFAGE**

MONOCITNO-MAKROFAGNI SUSTAV (RETIKULOENDOTELNI SUSTAV) sastoji se od monocita, pokretnih makrofaga, pričvršćenih makrofaga u tkivima, te nekih specijaliziranih endotelnih stanica u koštanoj srži, slezeni i limfnim čvorovima. Makrofazi su izrazito prisutni u limfnim čvorovima, plućnim alveolama, u jetrenim sinusima (Kupfferove stanice), te slezeni i koštanoj srži.

MONOCITOZA – povećanje broja monocita. Javlja se u kroničnim bakterijskim infekcijama (tuberkuloza)

LIMFOCITI

- čine četvrtinu ili više od ukupnih leukocita krvi
  - Imaju veliku, tamno ljubičastu, okruglu jezgru sa tankim prstenastim rubom plavičaste citoplazme
  - Nalaze se uglavnom u limfatičkom tkivu (dio cirkulira u krvi)
- dvije su vrste limfocita: **T i B**
  - T limfociti sudjeluju u staničnoj imunosti
  - B limfociti prelaze u **PLAZMA STANICE** koje proizvode protutijela (imunoglobuline)

DJELOVANJE LEUKOCITA

Granulociti i monociti (makrofazi) sudjeluju u zaštiti organizma fagocitiranjem ("proždiranjem") stranih čestica (npr. bakterija). Stoga se ovi leukociti funkcijski svrastavaju u FAGOCITE

Limfociti i plazma stanice (aktivirani limfociti B) specifično uništavaju patogena izravnim ubijanjem zaražene ili tumorske stanice ili lučenjem protutijela. Neki limfociti su važni u aktivaciji ostalih stanica imunološkog sustava.

OBRAMBENA SVOJSTVA FAGOCITA

- **DIJAPEDEZA** U TKIVNE PROSTORE (provlačenje kroz kapilarne pore)
- **AMEBOIDNO GIBANJE** KROZ TKIVNE PROSTORE
- **KEMOTAKSIJA** PREMA IZVORU INFEKCIJE
- – Kemotaksija je proces gibanja stanica prema ishodištu stvaranja određenih kemijskih tvari (kemotaksijske tvari)
- – KEMOTAKSIJSKE TVARI: neki bakterijski toksini, proizvodi upaljenog tkiva, komponente komplementa, neke tvari nastale koagulacijom....
- **FAGOCITOZA**
- - najvažnija zadaća neutrofila i makrofaga
- - proždiranje štetnog uljeza → fagocitirane čestice razgrađuju se proteolitičkim enzimima u lizosomima

FAGOCITOZU OLAKŠAVAJU:

- hrapava površina čestice
- odsustvo zaštitnog proteinskog omotača
- opsonizacija (oblaganje čestice protutijelima i C3 komponenta komplementa

HEMOSTAZA

Hemostaza je proces zaustavljanja krvarenja

Postoje 4 mehanizma kojima se postiže hemostaza:

1) Grč žile
2) Stvaranje trombocitnog čepa
3) Stvaranje ugruška
4) Konačno urastanje vezivnog tkiva u ugrušak

1. GRČ KRVNE ŽILE

- kontrakcija glatkog mišića u stjenci žile odmah nakon presijecanja
- traje par minuta do par sati
- grč žile je jači što je stupanj oštećenja žile veći

Grč žile nastaje zbog:

1. Lokalnog miogenog spazma (potaknuta izravnim oštećenjem žile)
2. Lokalnih čimbenika iz oštećenog tkiva i trombocita → važno lučenje tromboksana A2 iz trombocita (manje krvne žile)
3. Živčanih refleksa (bolni impulsi iz oštećene žile ili tkiva)

2. TROMBOCITI - Stvaranje trombocitnog čepa
TROMBOCITI:

- Krvne pločice promjera 1-4 μm koje nastaju raspadom megakariocita
- 150-300 x 10^9 u litri krvi
- Poluživot u krvi 8-12 dana
- najvećim dijelom ih odstranjuju makrofagi slezene

Za **kontrakciju trombocita** bitne su molekule aktina i miozina, kao i kontraktilna bjelančevina trombostenin.
Na membrani imaju ***glikoproteinski omotač*** koji sprječava prianjanje membrane uz normalni endotel, ali omogućava prianjanje na oštećenja žilne stjenke i kolagen
Trombociti mogu **stvarati i lučiti**:

1. ATP i ADP
2. Prostaglandine
3. Faktor stabilizacije fibrina
4. čimbenik rasta (PDGF) - djeluje na endotelne i glatke mišićne stanice, te fibroblaste

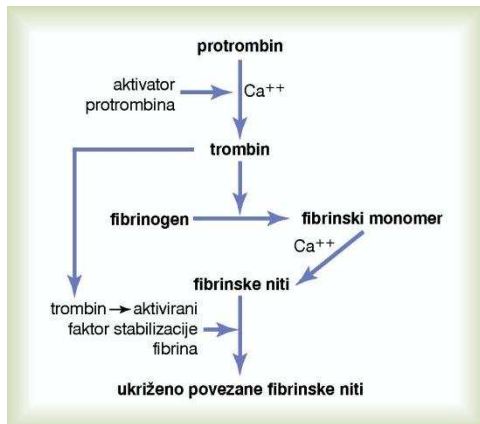
1. nakon dodira s oštećenom površinom žile trombociti postanu ljepljivi
   → Kontrakcija kontraktilnih bjelančevina i otpuštanje aktivnih čimbenika
   → Prianjanje za tkivni kolagen
2. Lučenje ADP-a i tromboksana A_2 koji aktiviraju druge trombocite i čine ih ljepljivima
3. Nastanak trombocitnog čepa
   Trombociti otpuštaju i fosfolipide koji sudjeluju u unutarnjem putu zgrušavanja krvi.

3. STVARANJE KRVNOG UGRUŠKA

- javlja se kao posljedica oštećenja žile ili oštećenja krvi u roku od par sekundi do par minuta
- zgrušavanje ovisi o ravnoteži prokoagulancija i antikoagulancija
- kaskada kemijskih reakcija koja dovodi do stvaranja **aktivatora protrombina** – omogućava pretvorbu protrombina u trombin

Stvaranje krvnog ugruška

1. Stvaranje **protrombinskog aktivatora**
2. Pretvorba protrombina u **trombin** djelovanjem protrombinskog aktivatora
3. Pretvorba topivog fibrinogena u netopivi **fibrin** djelovanjem trombina



Protrombin: α_2 – globulin, MM 68 700
0,15 g/L krvi
nestabilna bjelančevina
stvara se u jetri
potreban vitamin K

Fibrinogen: bjel. plazme, MM 340 000
1-7 g/L krvi
stvara se u jetri

Faktori zgrušavanja:
I. fibrinogen
II. protrombin
III. tkivni tromboplastin
IV. ioni kalcija
V. proakcelerin; labilni faktor; Ac-G
VII. prokonvertin; akcelerator pretvorbe serumskog protrombina; SPCA; autoprotrombin I
VIII. antihemofilični faktor; AHF; antihemofilični globulin; AHG; antihemofilični faktor A
IX. sastojak plazmatskog tromboplastina; PTC; Christmasov faktor; CF; autoprotrombin II; antihemofilični faktor B
X. Stuartov faktor; Prowerov faktor; Stuart-Prowerov faktor; autoprotrombin III
XI. prethodnik tromboplastina plazme; PTA
XII. Hagemanov faktor
XIII. faktor stabilizacije fibrina

Vanjski mehanizam zgrušavanja
- oštećenje stijenke krvne žile ili tkiva izvan krvne žile
- **pokreće ga** tkivni faktor (tkivni tromboplastin – fosfolipidi iz membrana u tkivima, te lipoproteinski kompleks)

Unutarnji mehanizam zgrušavanja
- ozljeda same krvi ili izlaganje krvi kolagenu u traumatiziranoj stijenci krvne žile
- **pokreće ga** dodir faktora XII i trombocita u stijenci *krvne žile*

Retrakcija (stezanje) ugruška
Ugrušak čine: niti fibrina, trombociti i plazma
- nekoliko minuta nakon stvaranja ugrušak se počne stezati - funkcija trombocita
- iz njega se istisne tekućina – serum – plazma bez fibrinogena
- trombociti luče faktor stabilizacije fibrina, sami se kontrahiraju (aktivacija aktina, miozina i trombostenina) i privlače niti fibrina, kao i rubovi prekinute krvne žile

Pozitivna povratna sprega (trombin potiče stvaranje trombina iz protrombina)

ANTIKOAGULANCIJE

1. **Faktori površine endotela**

- glatkoća endotela
- sloj endotelnog glikokaliksa (mukopolisaharid koji odbija faktore zgrušavanja i trombocite)
- bjelančevina trombomodulin koja veže trombin na endotelu
- kompleks trombomodulin-trombin aktivira protein C koji inaktivira faktore V i VIII

2. **Antitrombinski učinak fibrina i antitrombina**

- fibrinske niti odstranjuju trombin
- antitrombin III (kofaktor antitrombin-heparin) – veže trombin

3. **Heparin**

- koncentracija u krvi mala – slab antikoagulans sam po sebi, ali heparin u spoju sa antitrombinom III (100-1000x veća aktivnost antitrombina III) uklanja i faktore XIIa, XIa, Xa, IXa
- stvara se u bazofilnim granulocitima i mastocitima (pluća, jetra)

Antikoagulancije u kliničkoj primjeni

Heparin: 0,5-1 mg/kg tjelesne mase
produlji vrijeme vrijeme zgrušavanja sa 6 na 30min
učinak traje 2-4 sata (heparinaza)

Kumarini: Varfarin: snižava koncentraciju: protrombina, te faktora VII, IX i X - smanjuje jetrenu sintezu
kompeticija s vitaminom K

Vitamin K i kalcijevi ioni u zgrušavanju krvi

Vitamin K - antihemoragični vitamin

- neophodan za poticanje stvaranja protrombina, faktora VII, IX, X i proteina C u jetri
- najčešći uzrok nedostatka vitamina K je slaba apsorpcija vitamina K i uništenje crijevne flore

Kalcijevi ioni (Faktor IV)

- ako nema Ca^{++} nema ni zgrušavanja krvi
- djeluje na više točaka tijekom zgrušavanja

Inhibicija djelovanja kalcijevih iona:
- citratni ioni: deionizacija kalcija
- oksalatni ioni: precipitacija kalcija

OTAPANJE UGRUŠKA

Plazmin – probavlja fibrinske niti i druge koagulancije

Oštećena tkiva otpuštaju tkivni aktivator plazminogena (t-Pa) koji uzrokuje pretvorbu plazminogena u plazmin tijekom 1-2 dana

Plazmin probavlja i fibrinske niti, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin, faktor XII

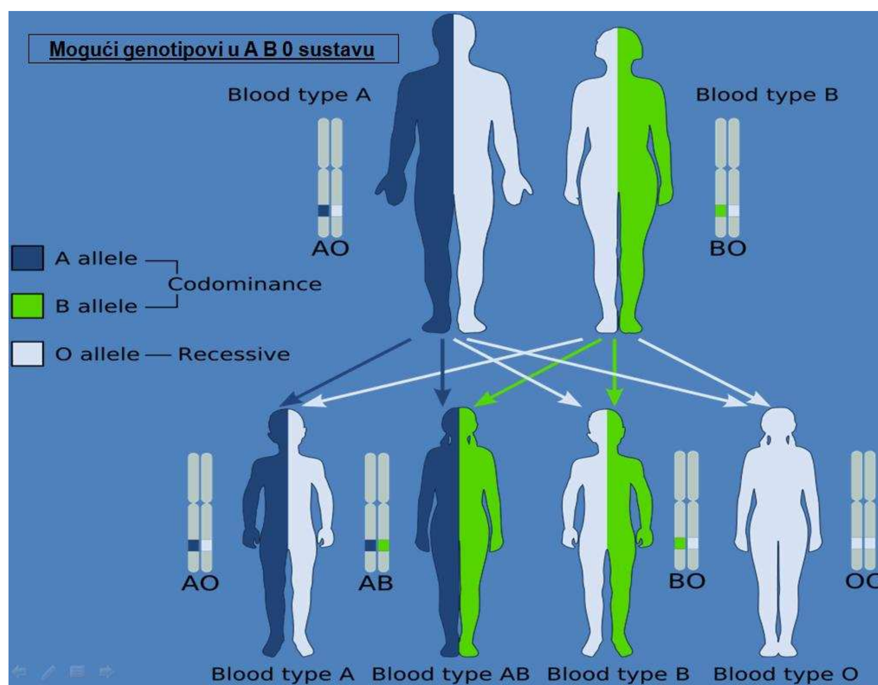
TESTOVI HEMOSTAZE

- **Vrijeme krvarenja** – vrijeme krvarenja nakon manjih oštećenja, iznosi oko 1-3 minute, poremećaj često posljedica oštećenja funkcije trombocita
- **Vrijeme zgrušavanja** – iznosi -10 minuta, testira poremećaje unutarnjeg puta zgrušavanja krvi
- **Test kapilarne krhkosti** – poremećaj krhkosti zbog kapilarnih abnormalnosti i trombocitopenije, ruku izložimo povišenom tlaku i promatra se broj petehija
- **Test trombinskog vremena** – vrijeme stvaranja ugruška nakon dodatka trombina (produljeno u nedostatku fibrinogena)
- **Test retrakcije ugruška** – govori o funkciji trombocita, 1 i 24 h nakon zgrušavanja gleda se odnos ugruška i seruma
- **Protrombinsko vrijeme** - *procjena količine protrombina*
  Vrijeme potrebno da se krv zgruša (10 - 14 sek)
  Krvi se doda oksalat, zatim suvišak tkivnog faktora i Ca^{2+} iona
  Produljeno – nedostatak protrombina, vitamina K, jetrene bolesti, antikoagulantna terapija

KRVNE GRUPE

KRVNE GRUPE su nasljedne karakteristike koje su ispoljene na krvnim stanicama.
Sustav krvnih grupa obuhvaća više srodnih antigena i odgovarajućih protutijela koja s njima reagiraju

U praktične svrhe najvažnija su dva krvno grupna sustava:
- ABO sustav
- Rh sustav



Gen A i gen B su dominantni, dok je gen 0 recesivan.
Slijedi prikaz mogućih kombinacija:

Krvne grupe roditelja	Moguće krvne grupe djeteta	Krvne grupe koje nisu moguće
A A	A,0	B, AB
A B	A, B, AB, 0	-
A AB	A, B, AB	0
A 0	A, 0	B, AB
B B	B, 0	A, AB
B AB	A, B, AB	0
B 0	B, 0	A, AB
AB AB	A, B, AB	0
AB 0	A, B	AB, 0
0 0	0	A, B, AB

ERITROCITNI ANTIGENI

- integralni dijelovi eritrocitne membrane
- razvrstani su u 23 sustava krvnih grupa
- različite funkcije nužne za oblik, funkciju i život stanice
- kemijska struktura: ugljikohidrati, proteini, glikolipidi ili glikoproteini ovisno o sustavu krvih grupa!!!
- neki od ovih antigena se nalaze na površinama stanica i drugih tkiva

Zbog načina nasljeđivanja čovjek na svojim stanicama ima mogućnost od četiri kombinacije

Krvna grupa	Genotipovi	Eritrocitni antigeni (aglutinogeni)	Aglutinini (At u plazmi)
0	00	-	Anti-A Anti-B
A	A0 ili AA	A	Anti-B
B	B0 ili BB	B	Anti-A
AB	AB	AB	-

Razvrstavanje krvnih grupa

- Razvrstavanje krvnih grupa na temelju prisutnosti antigena na eritrocinoj membrani
- Ovi antigeni prema kemijskoj strukturi mogu biti ugljikohidrati, glikoproteini ili glikolipidi koji uzrokuju stvaranje protutijela pa se još zovu aglutinogeni
- Protutijela mogu uzrokovati aglutinaciju (povezivanje stanica) pa se još zovu aglutinini
- Landsteinorovo pravilo: Ukoliko je antigen prisutan na eritrocitima, protutijelo protiv tog antigena u serumu ne pronalazimo

Imunogenost eritrocitnih antigena – Imunološki odgovor

- **Primarni** nakon prvog kontakta imunoloških stanica sa stranim antigenom; At se stvaraju polako, u niskim koncentracijama IgM klase
- **Sekundarni** na ponovni kontakt istim antigenom-anamnestička imunološka reakcija, brzo stvaranje At, IgG klase, više koncentracije i jačeg imuniteta za Ag

PROTUTIJELA U ABO SUSTAVU

- aglutinini uvijek prisutni u serumu osobe protiv onih antigena koje ona nema
- **prirodna protutijela** – IgM klase, nastala imunizacijom na antigene okoliša, ne prolaze posteljicu, uglavnom spontano aglutiniraju eritrocite, aktiviraju i komplement, maksimum aktivnosti na +4° C i +20° C
- **imuna protutijela** – IgG klase, nastala imunizacijom nakon transfuzija nepodudarne krvi ili u trudnoći, te antigenski sličnim molekulama u cjepivima, lijekovima ;prolaze posteljicu
- njihova važnost: mogu dovesti do reakcije majke na dijete (kad je majka O, a dijete grupa A,B ili AB) ***i ako se majka prije trudnoće senzibilizira antigenima A i B*** npr. Transfuzijom, ili nekim cjepivima ili lijekovima biološkog podrijetla.

Titar aglutinina u različitoj životnoj dobi

- u novorođenčeta nema vlastitih aglutinina
- počinju se stvarati 2-8 mjeseci nakon rođenja
- najviši titar između 8. i 10. godine života
- najniži titar u starosti
- nedostatak aglutinina u 0,1 % osoba znak je imunodeficijencije

PODGRUPE A I B SUSTAVA

- antigeni A i B, osobito A, pojavljuju se u brojnim inačicama (varijantama)…npr
- 80% A1 ili A1B, a 20% A2 ili A2B, Ax, Am…
- te inačice se mogu otkriti složenim raščlambama
- <u>imaju praktičnu važnost:</u> mogu izazvati neželjene senzibilizacije pri transfuzijama krvi ISTE KRVNE GRUPE

Određivanje antigena ABO

- **na principu hemaglutinacije, tj. vezanja gotovih antitijela na eritrocite ispitanika**

PRIJETRANSFUZIJSKO TESTIRANJE

- ***velika križna proba/prvi dio***: reakcija između bolesnikova seruma i davateljevih eritrocita
- aglutinacija i/ili hemoliza znači da će eritrociti tog davatelja biti uništeni i transfuzija je kontraindicirana
- aglutinacija izostaje ako ako su bolesnik i davatelj istih krvnih grupa, te ako je bolesnik AB krvne grupe (nema protutijela) i davatelj O krvne grupe (nema antigena). U tom slučaju nastavlja se drugi dio križne reakcije
- ***mala križna proba/drugi dio*****:** reakcija između davatelja seruma i bolesnikovih eritrocita.
- ako tu dođe do reakcije onda smo potvrdili da bolesnik ima AB krvnu grupu, a davatelj O krvnu grupu. U tom slučaju se daje cca 200 ml krvi (npr. u ratu)

Rh sustav krvnih grupa

- antigeni su **dio lipoproteinskih molekula** nužnih za održavanje integriteta stanične membrane
- nasljeđivanje: to su geni sa tri usko vezana lokusa (Dd, Cc i Ee) koji se zapravo smatraju pseudoalelima (pseudogeni) te svaki čovjek ima po jedan gen iz svakog od tri para gena
- **Rh geni se nasljeđuju kao Rh kompleks, tj. kao dva haplotipa**

Protutijela u Rh sustavu

- imuna, IgG klase (samo iznimno prirodna npr. Anti-E),
- ako se Rh- osobi, koja do sada nikad nije bila u kontaktu sa Rh faktorom, da krv Rh+ osobe, neće odmah doći do reakcije, ali za 2 do 4 tjedna može se stvoriti dovoljna količina anti Rh antitijela koja će aglutinirati eritrocite te se oni zatim koje će zatim hemolizirati sustav tkivnih makrofaga (odgođena transfuzijska reakcija iako je obično slaba)
- ako se sada ista transfuzija ponovi, osoba je dovoljno od prije senzibilizirana te može nastati puno jača reakcija (slična onoj kod nekompatibilnosti grupa na temelju ABO sustava)

Određivanje krvne grupe radi se u sljedećim slučajevima:

- Prije operativnih zahvata
- Prije davanja transfuzije krvi
- Prije nego osoba daruje krv
- Prije nego osoba daruje neki organ za transplantaciju
- Prilikom prvog pregleda trudnice ili prije začeća
- U slučaju da se želi utvrditi krvno srodstvo dviju osoba

Učestalost krvnih grupa u populaciji

- 0 = ~45%
- A = ~43%
- B = ~9%
- AB = ~3%

Univerzalni davatelj je krvna grupa 0
Univerzalni primatelj je krvna grupa AB

RED BLOOD CELL COMPATIBILITY TABLE

Recipient	Donor							
	O-	O+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
O-	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
O+	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
A-	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
A+	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
B-	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
B+	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗
AB-	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗
AB+	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

IMUNOLOGIJA – Imunološka reakcija: uloga limfatičkog tkiva u obrani organizma

- Imunitas, lat. = Otpornost
- Imunost je otpornost organizma na djelovanje stranih tvari
- fiziološka uloga imunološke reakcije:
    1. Obrana od infekcije
    2. Obrana od tumora
    3. Održavanje genske i antigenske homeostaze

Podjela imunosti
I. Prema izvršnim mehanizmima:
1. Humoralna imunost
2. Stanična imunost

II. Prema načinu odstranjenja strane tvari:
1. Nespecifična (urođena) imunost
2. Specifična (stečena, adaptivna) imunost

1. NESPECIFIČNA (urođena)
usmjerena je protiv svih antigena podjednako; odvija se bez prethodnih dodira s antigenom:
- anatomska zapreka kože i sluznica
- kemijska zaštita: pH kože, želučana kiselina
- nespecifične topljive tvari: komplement, lizozimi, citokini
- stanične zapreke: makrofazi, neutrofili, eozinofili, bazofili, NK stanice

2. SPECIFIČNA (stečena)
pojavljuje se u kralješnjaka
posredovana limfocitima

Prema načinu stjecanja specifična se imunost dijeli:
AKTIVNA IMUNOST
organizam je stvara sam u kontaktu s antigenima
npr. primarni ulaz antigena (zarazna bolest)
umjeteno unošenje (cjepljenje)

PASIVNA IMUNOST
Prijenos gotovih protutijela koji je stvorio neki drugi organizam
prirodan način: putem posteljice, kolostrum (IgG protutijela)
umjetan način: seroterapije ili seroprofilaksa
Pasivna zaštita kratko traje, pogotovo ako su to ksenoserumi.
Postoji opasnost od anafilaksije.

ADOPTIVNA IMUNOST
Prijenos senzibiliziranih imunokompetentnih stanica iz imunog u neimun organizam.

Limfatički organi

1. PRIMARNI (CENTRALNI) LIMFATIČNI ORGANI

- koštana srž; Fabriziova burza u ptica → nastaju prekursori svih imunoloških stanica
- timus → razvoj i proliferacija T limfocita

2. SEKUNDARNI (PERIFERNI) LIMFATIČNI ORGANI

- **inkapsulirani:** slezena i limfni čvorovi
- **limfnoretikularno tkivo:** probavnog sustava, dišnog sustava, genitourinarnog sustava, jetre

Stanice uključene u imunološku reakciju

I. Limfatičke stanice

1. Limfociti T
   a) Regulacijski
      – pomagački: - T_H1 i T_H2
      – supresijski

   b) Izvršni

2. Limfociti B
3. Limfociti O: stanice K i stanice NK

II. Fagociti

- monociti-makrofagi
- polimorfonuklearni neutrofili
- polimorfonuklearni eozinofili
- dendritične stanice

III. Posredničke ili medijatorske stanice

- Polimorfonuklearni bazofili
- Mastociti
- Trombociti

IV. Stanice koje predočavaju antigen

Temeljne značajke imunološke reakcije

1. Prepoznavanje
2. *Specifičnost* – teorija klonske selekcije
3. *Imunološko pamćenje*
4. *Različitost*

PREPOZNAVANJE

Imunološki sustav (specifična imunost) prepoznaje tuđe antigene u kontekstu vlastitih molekula i to površinskim receptorima.

Dva sustava koji su klonski organizirani:

1. Klonovi limfocita B – imunoglobulinima prepoznaju izvanstanične antigene
2. Klonovi limfocita T – T staničnim receptorom prepoznaju antigene prerađene unutar antigen predočnih stanica

ANTIGENI

su bjelančevine, šećeri, nukleinske kiseline i masti koje nisu poznati i ne izgrađuju jedinku

«epitop»

- antigenska determinanta više epitopa postoji na jednom antigenu, što znači da više klonova reagira s jednim antigenom
Hapten je molekula male Mw, nije imunogena, ali može vezati tvari ikoje tada postaju imunogene.
IMUNOGEN je tvar koja može izazvati imunološku reakciju.
Svaki antigen nije imunogen.

Antigeni mogu potjecati iz:
- jedinke druge vrste – KSENOANTGENI
- druge jedinke iste vrste – ALOANTIGENI
- iz istog organizma – AUTOLOGNI

SPECIFIČNOST
Imunološka reakcija se odvija samo prema antigenu koji je reakciju pokrenuo.
Postoje protutijela ili limfociti usmjereni protiv specifičnih antigena.
KLON *sačinjavaju stanice nastale od jedne jedine stanice razmnožavanjem.*
Sve stanice unutar klona su jednake.
Klon se od klona razlikuje po specifičnosti svojih receptora za antigene.
Klonovi probiraju antigene *s kojima će reagirati.*

IMUNOLOŠKO PAMĆENJE
svojstvo organizma tj. imunokompetentnih stanica da na ponovni ulazak istog antigena odgovara bržom, žešćom i djelotvornijom reakcijom.

Primarna imunološka reakcija – nastaje prilikom prvog dodira s antigenom
Sekundarna reakcija
- nastaje prilikom svakog slijedećeg dodira s antigenom
- traje tjednima, mjesecima ili doživotno.

RAZLIČITOST
Masa imunološkog sustava je oko 1 kg, 10^{12} limfocita.
Dnevno propadne, ali i stvori se 10^{7} limfocita.
Kako su limfociti klonski organizirani, nikad nisu klonovi iscrpljeni.
Prisutni su svi klonovi, samo je broj stanica pojedinog klona veći ili manji.
Broj klonova tijekom života raste u dodiru s novim antigenima, pogotovo u dječjoj dobi.
Organizam može stvoriti 10^{11} različitih klonova, ali ne sve istodobno.

Faze imunološke reakcije
1. Aferentna (inicijalna) faza
- prepoznavanje antigena i predočavanje limfocitima

2. Centralna faza
- odabir odgovarajućeg repertoara odgovora
- uključeni različiti regulacijski mehanizmi

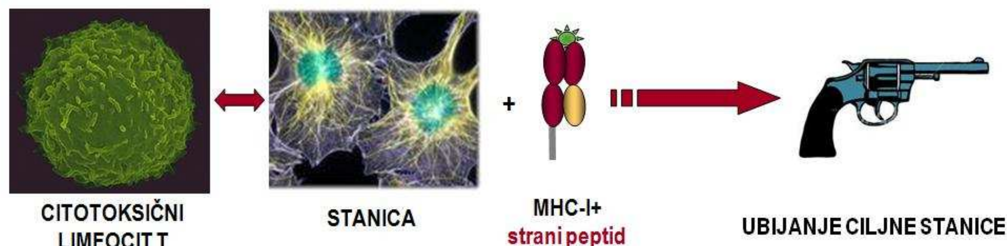
3. Efektorska (eferentna) faza
- odstranjenje strane tvari iz organizma
- suradnja limfocita T i B

Molekule glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC)

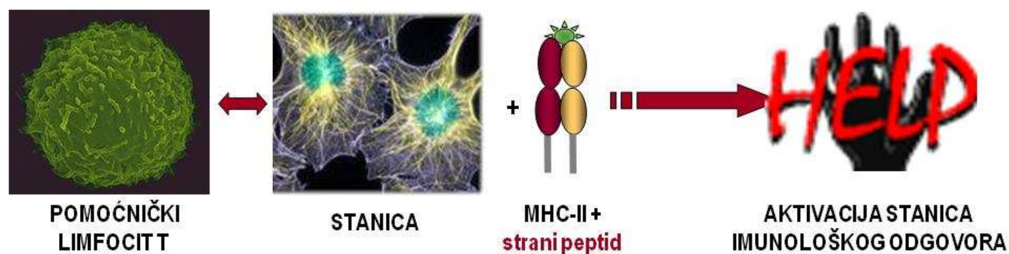
- na našim stanicama se izražavaju 2 razreda molekula glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. Main Hystocompatibility Complex – MHC);
  - ❑ **MHC-I**
  - ❑ **MHC-II**

OSNOVNA ULOGA: Predočiti strani peptid limfocitima T i prenijeti poruku: **"NEŠTO SE STRANO NALAZI U ORGANIZMU"**

Koju informaciju daju MHC molekule?



Nakon što na drugoj stanici prepozna MHC-I molekulu u kompleksu sa stranim peptidom, citotoksični limfocit T ubija ciljnu stanicu.



Nakon što na drugoj stanici prepozna MHC-II molekulu u kompleksu sa stranim peptidom, pomoćnički limfocit T aktivira ostale stanice imunološkog sustava.

Nastanak MHC molekula I razreda – MHC molekule I. razreda u pravilu predočavaju peptid endogenog porijekla (sintetiziran u stanici)

Nastanak MHC molekula II razreda – MHC molekule II. razreda predočavaju peptid egzogenog porijekla (sintetiziran izvan stanice)

Svojstva MHC molekula

	RAZRED I	RAZRED I
Genetički lokusi	*HLA-A, HLA-B, HLA-C*	*DP, DQ, DR*
Struktura lanaca	α lanac + β_2-mikroglobulin	α lanac + β lanac
Distribucija u stanici	Većina stanica s jezgrom	Antigen predočne stanice (uključujući i limfocite B), epitelne stanice timusa...
Antigen predočavaju:	Citotoksični limfociti T	Pomoćnički limfociti T
Porijeklo peptida koji se predočava	Proteini nastali u citoplazmi	Endocitirani plazma membranski i izvanstanični proteini
Polimorfna domena	$\alpha_1 + \alpha_2$	$\alpha_1 + \beta_1$
Koreceptori koji sudjeluju u prepoznavanju	CD8	CD4

Osnovni oblici imunološkog odgovora
HUMORALNA
- posredovana protutijelima, limfocitima B i plazma stanicama
- stvaraju se protutijela protiv topljivih antigena

STANIČNA
- posredovana stanicama limfocitima T , stanicama NK i makrofagima
- uklanjaju se stanice promijenjene virusima, bakterijama, gljivama ili tumorske stanice iz organizma.

STANIČNA IMUNOST
- posredovana pretežito limfocitima T i makrofazima, iako su uključene i druge podvrste stanica

Limfociti T ($CD3^+$): - pomagački limfociti T
- supresijski limfociti T
- citotoksični limfociti T

1. Pomagački limfociti T ($CD3^+$ $CD4^+$)
- luče proteinske medijatore – LIMFOKINE (Citokine), koji djeluju na druge stanice imunološkog sustava i pomažu imunološkoj reakciji
  - potiču rast i proliferaciju citotoksičnih limfocita T
  - aktiviraju makrofage
  - potiču rast i proliferaciju limfocita B
- predočavaju peptid u sklopu MHC molekula razreda II (porijeklom od endocitiranog antigena)
- dijelimo ih na: T_H1 (luče interleukin-2, IFN-γ, TNF-α, TNF-β), T_H2 (luče IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13)

– T_H1 stanice potiču makrofage i supresijske limfocite T (stanični imunološki odgovor) i djeluju pro-upalno
– T_H2 potiču limfocite B (humoralni imunološki odgovor)

2. Citotoksični limfociti T ($CD3^+$ $CD8^+$)
- ubijaju ciljne stanice po prepoznavanju antigena u sklopu MHC molekule razreda I
- imaju ubilačka svojstva
- uništavaju stanice zaražene virusima
- uništavaju stanice raka
- uništavaju stanice nesrodnog presađenog organa

3. Supresijski limfociti T ($CD3^+$ $CD8^+$)
- važni su za perifernu toleranciju
- luče TGF-β i IL10 (iz T_H2 skupine; koče lučenje T_H1 citokina
- nazivaju se i T_H3 limfociti T

HUMORALNA IMUNOST
- posreduju je limfociti B
- nakon stimulacije sa antigenom i pomoći pomagačkih limfocita T, limfociti B proliferiraju i diferenciraju se u plazma stanice, koje luče imunoglobuline, protutijela

Protutijela:

- gama-globulini ili imunoglobulini
- 5 klasa (razreda) imunoglobulina: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE

Mehanizmi djelovanja protutijela:

1. Aglutinacija - povezivanje velikih čestica (stanica) u nakupine
2. Precipitacija - taloženje kompleksa protutijelo-antigen (npr. tetanusni toksin)
3. Neutralizacija - prekrivanje toksičnih mjesta na štetnom agensu
4. Aktivacija komplementa i liza ciljne stanice - raspadanje stanica nakon vezanja protutijela
5. Opsonizacija - oblaganje bakterija protutijelima radi lakše fagocitoze

MEMBRANSKI I AKCIJSKI POTENCIJAL. KONTRAKCIJA SKELETNOG I GLATKOG MIŠIĆJA

ION (ELEKTROLIT)	IZVANSTANIČNA TEKUĆINA	UNUTARSTANIČNA TEKUĆINA
Natrij (Na^+)	142 mmol/L	14 mmol/L
Kalij (K^+)	4 mmol/L	140 mmol/L

- postoji veliki koncentracijski gradijent za K^+ i Na^+ (tj. difuzijski potencijal - kalij nastoji difundirati iz stanice van, a natrij nastoji izvana ući u stanicu)
- K+ i Na+ ne mogu difundirati kroz lipidni dvosloj stanične membrane, već moraju prolaziti kroz bjelančevinske (proteinske) kanale (integralni proteini membrane)

KONCENTRACIJA IONA U IZVANSTANIČNOJ TEKUĆINI JEDNAKA JE KONCENTRACIJI TIH IONA U PLAZMI
Normalni raspon plazmatske koncentracije natrija: 138 – 146 mmol/L
< 138 mmol/L – HIPONATRIJEMIJA
> 146 mmol/L – HIPERNATRIJEMIJA

Normalni raspon plazmatske koncentracije kalija: 3,8 – 5,0 mmol/L
< 3,8 mmol/L – HIPOKALIJEMIJA
> 5,0 mmol/L - HIPERKALIJEMIJA

Normalni raspon plazmatske koncentracije kalcija: 1,0 – 1,4 mmol/L
< 1,0 mmol/L – HIPOKALCIJEMIJA
> 1,4 mmol/L - HIPERKALCIJEMIJA

Promjene koncentracije elektrolita u plazmi, istovjetno mijenjaju koncentraciju elektrolita u izvanstaničnoj tekućini !

- u mirovanju (kada stanica nije podražena) membrana je oko 100 puta propusnija (↑ vodljivost) za kalij (prolazi kroz trajno otvorene kanale) → ~ 100 puta više K^+ iona izlazi iz stanice nego što Na^+ iona ulazi u stanicu



- izlazeći iz stanice, K^+ "odnosi" pozitivne naboje iz unutrašnjosti stanice, ostavljajući za sobom elektronegativnost u stanici (zbog puno manje propusnosti za Na^+, ulazak Na^+ ne "donosi" u stanicu toliko pozitivnih naboja koliko ih izlazak K^+ "odnosi" → "neto" manjak pozitivnih naboja (tj. višak negativnih) u unutrašnjosti stanice u odnosu na izvanstaničnu tekućinu

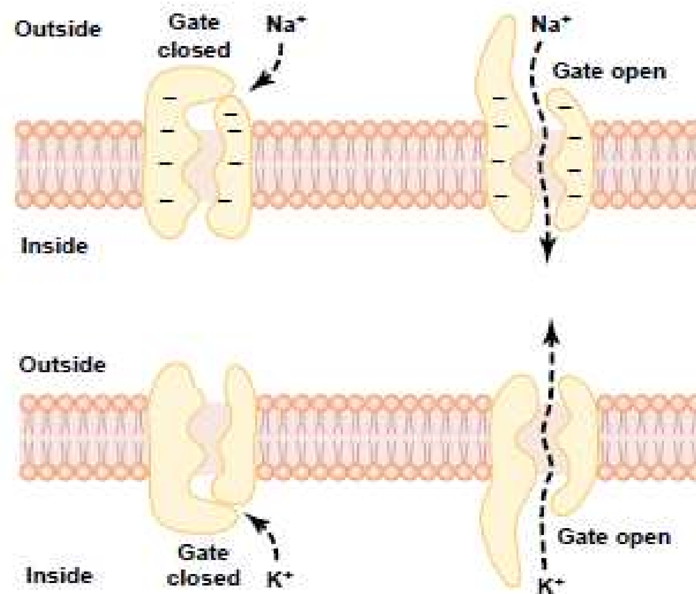


- u mirovanju postoji razlika potencijala između unutrašnje i vanjske strane stanične membrane, što se naziva MEMBRANSKI POTENCIJAL MIROVANJA. Unutrašnjost stanične membrane je elektronegativna u odnosu na vanjsku površinu membrane, tj. vanjska površina membrane je elektropozitivna u odnosu na unutrašnju (UNUTRA – NEGATIVNO, VANI – POZITIVNO)

Primjeri membranskih potencijala mirovanja pojedinih stanica:

skeletno i srčano mišićno vlakno	**- 90 mV**
debelo živčano vlakno	**- 90 mV**
provodna srčana mišićna vlakna	**- 60 mV**
glatki mišić	**- 45 mV**

- **Na^+/K^+ crpka (pumpa, ATPaza)** je primarno aktivni transporeter (koristi energiju dobivenu razgradnjom ATP-a) koji u stanicu ubacuje 2 K^+, a izbacuje 3 Na^+, te time održava koncentracijske gradijente za te ione i dodatno pridonosi negativnosti s unutrašnje strane membrane (3 pozitivna naboja izbačena vs. 2 pozitivna ubačena → neto učinak – stvaranje elektronegativnosti od 4 mV unutar stanice u odnosu na van)
- razlika potencijala kroz membranu (**električni gradijent**), uz razliku u koncentraciji (koncentracijski ili kemijski gradijent) također stvara pogonsku silu za kretanje iona (elektropozitivno se nastoji kretati prema elektronegativnom i *vice versa;)* → **ELEKTROKEMIJSKI GRADIJENT**
  – Na^+ nastoji ući u stanicu i zbog razlike u koncentraciji (puno ga je vani, a malo unutra) i zbog razlike u potencijalu (vani pozitivno, unutra negativno), ali u mirovanju je membrana vrlo slabo propusna za Na^+ jer su natrijski kanali kroz koje natrij može prolaziti u mirovanju zatvoreni
  – elektronegativnost unutar stanice u mirovanju opire se daljnjem izlasku K^+ iz stanice, iako postoji veliki koncentracijski gradijent (puno ga je u stanici, malo izvan)
- nakon podražaja (pobude) ionski kanali koji su u stanju mirovanja "zatvoreni" (nepropusni), mogu se "otvoriti", tj. postati propusni za određeni ion (zbog promjene konformacije mebranskog proteina koji gradi ionski kanal)
- ionski kanali su selektivno propusni - kada su otvoreni, kroz njih može prolaziti jedan ili više specifičnih iona (natrijski kanali, kalijski kanali, kloridni kanali, kalcijski kanali....)



Prema mehanizmu otvaranja i zatvaranja, ionski kanali se dijele na:
1. IONSKI KANALI NADZIRANI (REGULIRANI) LIGANDOM

- otvaraju se vezivanjem određene kemijske tvari (**liganda**; od lat. ligare - vezati), kao što su neurotransmitori i hormoni
- ovi kanali još se nazivaju **IONOTROPNI RECEPTORI**

2. IONSKI KANALI NADZIRANI (REGULIRANI) NAPONOM (VOLTAŽOM)

- otvaraju se pri promjeni potencijala na određeni napon (npr. sa -90 na - 70 mV)

3. MEHANOSENZITIVNI IONSKI KANALI

- otvaraju se i zatvaraju uslijed djelovanja mehaničke sile koja uzrokuje "izobličenje"

AKCIJSKI POTENCIJAL je nagla promjena s negativnog potencijala mirovanja na pozitivni potencijal i ponovno brzo vraćanje prema negativnom potencijalu.

Faze akcijskog potencijala:
1. Faza mirovanja

- **membranski potencijal prije nastanka akcijskog potencijala**
- **unutrašnjost stanice je negativna (-90mV)**
- **membrana je POLARIZIRANA**

2. Faza depolarizacije

- **otvaraju se natrijski kanali (membrana propusna za Na^+)**
- **natrij naglo ulazi u stanicu i "donosi" pozitivne naboje**
- **unutrašnjost membrane postaje manje negativna, tj. DEPOLARIZIRA se, te za kratko vrijeme postaje pozitivna u odnosu na vanjsku stranu - PREBAČAJ potencijala (+35 mV)**

3. Faza repolarizacije

- **natrijski kanali se zatvaraju, a kalijevi otvaraju (membrana je za kalij propusnija nego u mirovanju)**
- **K^+ izlazi iz stanice i "odnosi" pozitivan naboj**
- **unutrašnjost membrane postaje sve negativnija i vraća se prema potencijalu mirovanja (-90 mV) tj. membrana se REPOLARIZIRA (ponovno postaje polarizirana)**
- **ponekad po završetku repolarizacije unutrašnja strana membrane kratko vrijeme bude negativnija nego u mirovanju (-100 mV) što se naziva HIPERPOLARIZACIJA, a nastaje jer mnogi kalijski kanali ostaju dodatno otvoreni → izlazak K^+ "odnosi" pozitivne naboje**

PLATO U NEKIM AKCIJSKIM POTENCIJALIMA

- **repolarizacija ne uslijedi odmah poslije depolarizacije, nego potencijal ostane u vidu zaravnjivanja (platoa) blizu maksimalnih pozitivnih vrijednosti potencijala nekoliko milisekundi prije početka repolarizacije**
- plato značajno produžuje vrijeme depolariziranosti (elektropozitivnosti) membrane
- karakterističan za akcijski potencijal u srčanim mišićnim vlaknima

- nastaje zbog sporog, ali produljenog otvaranja sporih kalcijsko-natrijskih kanala (produljen ulazak pozitivnih naboja), te zbog sporijeg otvaranja kalijevih kanala (odgođen izlazak pozitivnih naboja)

ŠTO MOŽE POBUDITI NASTANAK AKCIJSKOG POTENCIJALA, tj. STVORITI PODRAŽAJ STANICE

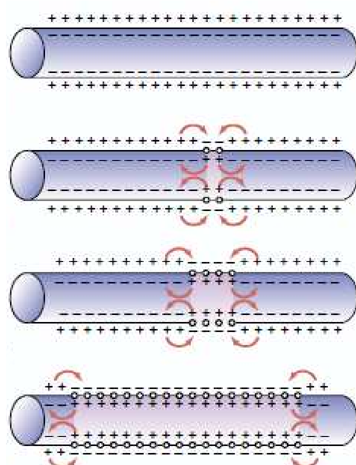
- svaki čimbenik, koji uzrokuje da dovoljan broj iona Na^+ započne difundirati kroz membranu prema unutra i tako izazove dostatnu depolarizaciju membrane (tj. smanji elektronegativnost s unutrašnje strane membrane = izazove dovoljan otklon membranskog potencijala prema pozitivnijim vrijednostima), pokrenut će automatsko otvaranje dodatnih Na^+ kanala reguliranih naponom (koji se otvaraju zbog te inicijalne promjene potencijala)
- stvara se potitivna povratna sprega (začarani krug): veći broj otvorenih Na^+ kanala → ↑ depolarizacija → veći broj otvorenih Na^+ kanala →

- **kemijski čimbenici** (neurotransmiteri, hormoni, osjet mirisa i okusa) – posredstvom ionskih kanala reguliranih ligandom (ionotropni receptori)
- **elektricitet** (el. struja za prijenos signala između mišićnih stanica u srcu) posredstvom ionskih kanala reguliranih naponom
- **mehaničke promjene** (podraživanje osjetnih živčanih završetaka u koži) – posredstvom mehanosenzitivnih ionskih kanala

DA LI SVAKA DEPOLARIZACIJA MEMBRANE OBAVEZNO ZNAČI I NASTANAK AKCIJSKOG POTENCIJALA?

- **NE**
- da bi nastao akcijski potencijal inicijalna depolarizacija mora doseći određenu vrijednost pri kojoj se otvara kritičan broj napon reguliranih Na^+ kanala, dovoljan da se uspostavi pozitivna povratna sprega daljnjeg otvaranja kanala
- minimalna razina depolarizacije pri kojoj može nastati (“izbiti”) akcijski potencijal naziva se **PRAG PODRAŽAJA**

- ako se dosegne prag, akcijski potencijal je, neovisno o jakosti podražaja koji ga je izazvao, uvijek iste amplitude (jednake veličine promjene potencijala), te se kao val depolarizacije širi cijelom dužinom stanice u svim smjerovima, ne mijenajući aplitudu – PRAVILO SVE ILI NIŠTA



- inicijalna depolarizacija na jednom odsječku membrane otvara naponom regulirane natrijske kanale na susjednom odsječku itd. – automatična “regenarcija” akcijskog potencijala

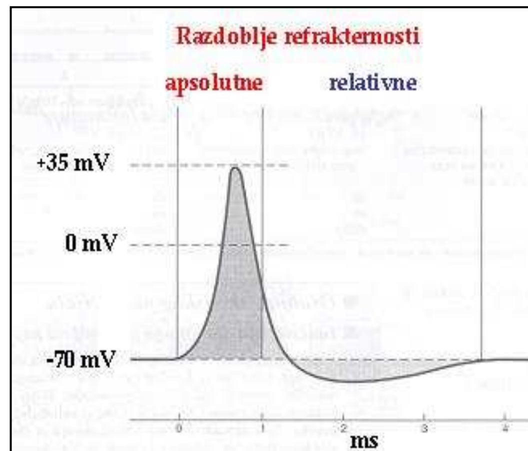
- prijenos vala depolarizacije uslijed akcijskog potencijala uzduž živčanog i mišićnog tkiva zove se živčani ili mišićni impuls

RAZDOBLJE REFRAKTERNOSTI (NEPODRAŽLJIVOSTI)

- u načelu za vrijeme trajanja akcijskog potencijala nemoguće je izazvati novi akcijski potencijal (jer su natrijevi kanali zatvoreni) – **RAZDOBLJE REFRAKTERNOSTI**
- vraćanjem potencijala na vrijednost u mirovanju natrijski kanali mogu se podraživanjem ponovo otvoriti i može se izazvati izbijanje novog akcijskog potencijala

APSOLUTNO REFRAKTERNO RAZDOBLJE

- vremenski interval u kojemu se ne može ni vrlo jakim podražajen izazvati akcijski potencijal



RELATIVNO REFRAKTERNO RAZDOBLJE

- vremenski interval tijekom kojega se stanica može podražiti samo podražajem jačim od normalnoga
  1. Neki Na^+ kanali su (još uvijek) inaktivirani
  2. K^+ kanali su širom otvoreni (što se suprotstavlja glavnini stimulacijskih signala tj. ulasku Na^+)

PODRAŽIVANJE I KONTRAKCIJA MIŠIĆA

Prema strukturi, funkciji i mehanizmima podraživanja razlikuju se 3 vrste mišićnog tkiva:

- **skeletno mišićno tkivo**
  - ✓ podražuje se motoričkim živcima
  - ✓ pod utjecajem naše volje
- **glatko mišićno tkivo**
  - ✓ podražuje se autonomnim živčanim sustavom i hormonima
  - ✓ nije pod utjecajem naše volje
- **srčano mišićno tkivo**
  - ✓ posjeduje vlastitu automatičnost ("samopodraživanje")
  - ✓ nije pod utjecajem naše volje

Što je zajedničko u fiziologiji stanica skeletnog, glatkog i srčanog mišića?

- Svi mišići prevode kemijsku ili električnu naredbu (podražaj) u mehaničku radnju (kontrakciju)
- Kontrakciju u sve tri vrste mišića u konačnici izaziva porast koncentracije **slobodnog Ca^{++} u citosolu**

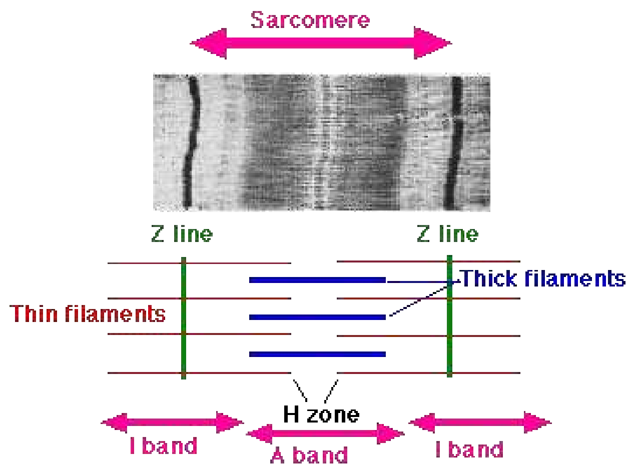
GRAĐA SKELETNOG MIŠIĆNOG VLAKNA

- **mišićno vlakno – izdužena mišićna stanica (miocit)**

SARKOLEMA – stanična membrana mišićnog vlakna (plazmatska membrana + tanki sloj polisaharidne tvari i kolagena)
SARKOPLAZMA – citoplazma mišićnog vlakna u kojem su smještene miofibrile.
Sarkoplazma je bogata mitohondrijima, K+, Mg++ i fosfatima.

U sarkoplazmi se nalazi SARKOPLAZMATSKI RETIKUL (endoplazmatska mrežica mišićnog vlakna), koji obiluje Ca^{2+} ionima (služi kao spremište Ca^{2+} iona).
***** Sarkos – *grč. = meso*
MIOFIBRILE – građene su od aktinske i miozinske niti koje su kontraktilne bjelančevine (nosioci kontraktilne sposobnosti)

GRAĐA MIOFIBRILE
Poprečne pruge:
I - pruge – samo aktinske niti
A - pruge – miozinske niti i završni dijelovi aktinskih niti
Z – ploča – građena od nitastih bjelančevina za koje su pričvršćene aktinske niti



SARKOMERA – dio miofibrile koji se nalazi između dviju Z-ploča. Miofibrila može biti građena od nekoliko stotina do nekoliko tisuća sarkomera
M - vrpca – sredina sarkomere
H - zona – sredina sarkomera oko M vrpce

OSNOVNI MEHANIZAM MIŠIĆNE KONTRAKCIJE

- osnovni princip mišićne kontrakcije zasniva se na **klizanju aktinskih i miozinskih** niti, pri čemu se mišićno vlakno skraćuje
- **Ca^{2+}** ioni potiču privlačne sile između aktinskih i miozinkih niti što uzrokuje njihovo klizanje, tj. uvlačenje aktinskih niti u prostore između miozinskih niti (krajevi suprotnih aktinskih niti u sarkomeri kontrahiranog mišića se više preklapaju)
- aktinske niti tijekom klizanja (kontrakcije) privuku Z-ploče prema krajevima miozinskih niti, što predstavlja **skraćenje sarkomere**

KAKO KALCIJ OTPOČINJE KONTRAKCIJU MIŠIĆA ?

- oko aktinske niti spiralno je omotana bjelančevina **TROPOMIOZIN**. U mirovanju, tj. kada je mišić relaksiran (opušten), tropomiozin prekriva aktivna mjesta na aktinskoj niti, što onemogućava privlačenje aktinskih i miozinskih niti i njihovo klizanje
- na aktinsku nit vezana je i bjelančevina **TROPONIN**. Ona sastoji od 3 podjedinice: **Troponin I** ima velik afinitet prema aktinu; **troponin C** prema kalciju, a **troponin T** prema tropomiozinu

- kad se Ca^{2+} ioni vežu se za troponin C, troponinski kompleks mijenja konformaciju, čime se povlači tropomiozinska molekula (vezana preko troponina T) i "otkrivaju" se aktivna mjesta na aktinskoj niti, te otpočinje privlačenje i klizanje aktinskih i miozinskih niti, tj. kontrakcija mišića
- energija za klizanje niti (kontrakciju) namiče se razgradnjom ATP-a. ATP razgrađuje dio miozinske niti nazvan **miozinska glavica** (posjeduje ATP-aznu aktivnost)

PODRAŽIVANJE (EKSCITACIJA) SKELETNOG MIŠIĆA

- skeletne mišće podražuju motorička živčana vlakna neurona porijeklom iz prednjih rogova leđne moždine
- podraživanje se događa na mjestu gdje živčani aksonski završetak dolazi u kontakt sa mišićmim vlaknom, a naziva se **NEUROMUSKULARNI SPOJ**
- neuromuskularni spoj je vrsta **KEMIJSKE SINAPSE** u kojoj kao neurotransmiter djeluje **ACETILKOLIN**

Fiziološka građa neuromuskularnog spoja

- živčani aksonski završetak "utiskuje" se u mišićno vlakno, ali **NE DOTIČE** sarkolemu, već između dviju membrana postoji prostor nazvan **SINAPTIČKA PUKOTINA**
- u živčanom završetku nalaze se **SINAPTIČKI MJEHURIĆI**koji sadrže neurotransmiter **ACETILKOLIN**
- sarkolema u području spoja predstavlja **POSTSINAPTIČKU MEMBRANU**, koja je invaginirana (uvučena) tako da tvori **SINAPTIČKI ŽLIJEB** u koji je uložen aksonski završetak
- membrana sinaptičkog žlijeba ima brojne male nabore koji se zovu **SUBNEURALNE PUKOTINE**, a koji znatno povećavaju površinu membrane, budući da su tu smješteni **ACETILKOLINSKI RECEPTORI**

- na **presinaptičkoj membrani** (membrana živčanog vlakna) nalaze se **kalcijski kanali**. To su kanali regulirani naponom, te kad akcijski potencijal stigne do živčanog završetka, uslijed depolarizacije u njega ulaze Ca^{2+} ioni nakon čega se u sinaptičku pukotinu izlučuje neurotransmiter **ACETILKOLIN**.
- izlučeni acetilkolin difundira kroz sinaptičku pukotinu i veže se na acetilkolinske receptore na membrani mišićnog vlakna (u subneuralnim pukotinama sinaptičkog žlijeba)

- acetilkolinski receptori su **IONOTROPNI RECEPTORI**, tj. **IONSKI KANALI REGULIRANI LIGANDOM** (acetilkolin je ligand za acetilkolinski receptor)
- nakon vezivanja acetilkolina, acetilkolinski receptor se otvara, te membrana postaje propusna za Na^{+} ione i oni naglo ulaze u mišićno vlakno

- zbog ulaska natrija mišićno vlakno se **DEPOLARIZIRA**, tj. membranski potencijal postaje manje negativan
- ukoliko depolarizacija dosegne prag podražaja, nastaje akcijski potencijal koji se od neuromuskularnog spoja širi u svim smjerovima duž cijelog mišićnog vlakna
- enzim **ACETILKOLINESTERAZA**, koji se nalazi u sinaptičkoj pukotini, vrlo brzo razgrađuje acetilkolin na acetat i kolin, čime podražaj mišićnog vlakna prestaje

- **Kurariformne tvari** (npr. D-tubokurarin) – nadmeću se s acetil-kolinom za receptorska mjesta na membrani - izostanak depolarizacije mišićnog vlakna i paraliza
- **Neostigmin, prostigmin, organofosfatni spojevi** – inhibiraju aktivnost acetilkolin esteraze i uzrokuju mišićne grčeve (spazme)

SPREGA PODRAŽIVANJA (EKSCITACIJE) i KONTRAKCIJE MIŠIĆA
(tj. kako akcijski potencijal dovodi do kontrakcije)

- akcijski potencijal (elektrofiziološko zbivanje) i kontrakcija (mehaničko zbivanje) integrirani su u sinhronu funkcionalnu aktivnost → gotovo momentalno po nastanku akcijskog potencijala slijedi kontrakcija
- membrana mišićnih vlakana tvori invaginacije koje se protežu poprečno kroz cijelu debljinu mišićnog vlakna, s jedne na drugu stranu, a nazivaju se **POPREČNE ili T-CJEVČICE.** Poprečne cjevčice se granaju i tvore isprepletenu mrežu oko miofibrila i SARKOPLAZMATSKOG RETIKULUMA koji sadrži velike količine Ca^{2+}. Kad se akcijski potencijal širi mišićnim vlaknom, širi se i T-cjevčicama (one su "unutarnji produžeci" stanične membrane). Depolarizacija T-cjevčica otvara kalcijske kanale na membrani sarkoplazmatskog retikuluma, te Ca^{2+} ioni izlaze u sarkoplazmu (nastaje "plima" Ca^{2+} iona). Ca^{2+} se zatim veže za troponin C i tako otpočinje kontrakciju.
- kontrakcija traje sve dok je u sarkoplazmi prisutna velika koncentracija Ca^{2+} iona. **KALCIJSKA CRPKA** (primarno aktivni transporter, izravno koristi energiju ATP-a za prijenos iona), smještena na membrani sarkoplazmatskog retikuluma, neprestano prebacuje Ca^{2+} ione iz sarkoplazme nazad u sarkoplazmatski retikulum.

KONTRAKCIJA GLATKOG MIŠIĆJA
Vrste glatkih mišića
1) Višejedinični glatki mišić

- sastoji se od odijeljenih glatkih mišićnih vlakana i svako vlakno djeluje potpuno neovisno o drugom
- nadziru ih uglavnom živčani podražaji
- cilijarni mišić, šarenica oka, piloerekcijski mišići...

2) Jednojedinični glatki mišić

- više stotina do milijun mišićnih vlakana koji se zajedno kontrahiraju stoga što akcijski potencijali putuju izravno s jednog vlakna na drugo (spojevi pukotinastim spojištima - **ELEKTRIČNA SINAPSA**.)
- naziva se i **sincicijskim glatkim** mišićem
- prisutan u visceralnim organima (crijevo, žučni vodovi, maternica, mokraćni mjehur...)

Mehanizam kontrakcije glatkog mišića

- aktinske i miozinske niti nisu raspoređene kao kod skeletnog mišića (između mnogih aktinskih niti obično je raštrkano nekoliko miozinskih niti), ali je mehanizam kontrakcije isti.
- akinske niti su pričvršćene uz **zgusnuta *tjelešca*** (neka od njih su pričvršćena za staničnu membranu, a druga razasuta po stanici)

Usporedba kontrakcije glatkog i skeletnog mišića

- sporost kontrakcije i relaksacije glatkog mišića (kontrakcije traje prosječno 1-3 sekunde, ali može i dulje)
- veća sila mišićne kontrakcije glatkog mišića
- veća mogućnost skraćivanja glatkog mišića
- održavanje dugotrajnih kontrakcija glatkog mišića
  - ***stres relaksacija glatkog mišića*** (snakga kontrakcije se nekoliko sekundi ili minuta nakon produljenja ili skraćenja vraća na početnu razinu)

- nemaju T-tubula i posjeduju vrlo oskudan sarkoplazmatski retikulum

Regulacija kontrakcije glatkog mišića:
Glatki mišić ne sadrži troponin i kontrakcija glatkog mišića se regulira pomoću **kalmodulina** (bjelančevine koja veže kalcij), a koji aktivira enzim miozin-kinazu. On fosforilira (prenosi fosfatnu skupinu) miozin koji se tada može vezati za aktinsku nit, te time otpočinje klizanje niti, odnosno kontrakcija.

Kontrola kontrakcije glatkog mišića

Živčana kontrola kontrakcije glatkog mišića
Difuzni spojevi - na granici vlakana autonomnog živčanog sustava i mišićnog vlakna – živčana vlakna ne dolaze u izravan dodir s vlaknima glatkog mišića, već se na ovim spojevima izlučuju prijenosne tvari u međustaničnu tekućinu koje potom difundiraju do stanica. Većina aksonskih završetaka ima proširenja – u njima se nalaze mjehurići s prijenosnom tvari (neurotransmiterom). Ako proširenje leži izravno na membrani mišićnog vlakna govorimo o **dodirnim spojevima**. Neurotransmiteri – **acetilkolin i noradrenalin**.
Učinak neurotransmitera ovisi o receptoru za koji se veže.

Humoralna kontrola kontrakcije glatkog mišića
- ***pomoću lokalnih tkivnih čimbenika:*** manjak kisika, višak CO_2, produkata metabolizma, prisustvo NO...
- ***pomoću hormona:*** Noradrenalin, adrenalin, acetil-kolin, serotonin, angiotenzin, histamin...

Glatki mičići se značajno razlikuju od tkiva do tkiva
- razlikuju se prema načinu hormonalne kontrole, električne aktivnosti i načinu kontrakcije
- stanice glatkih mišića izražavanju različite receptore za neurotransmitore i hormone
- fenotip stanice glatkih mišića se može mijenjati prema fiziološkoj potrebi (uterus)

SRČANI MIŠIĆ I SRCE KAO CRPKA. RITMIČNA EKSCITACIJA SRCA

GRAĐA SRCA

Srce je građeno od dvije odvojene crpke – **desnog srca** (pumpa krv u pluća) i **lijevog srca** (pumpa krv u plućnu cirkulaciju). I lijevo i desno srce građeni su od po jednog atrija i jednog ventrikula → srce ima ukupno **4 komore** (2 atrija i dva ventrikula). Između atrija i ventrikula nalaze se **zalistci** koji sprječavaju povratak krvi iz ventrikula u atrije. Zalisci se također nalaze i na izlazištu arterija iz ventrikula

Srčana stjenka ima 3 glavna sloja:

1. Endokard
2. Miokard
3. Epikard (visceralni sloj seroznog perikarda)

GRAĐA SRČANOG MIŠIĆA

3 glavne vrste srčanog mišića:

- Atrijski mišić } kontrahiraju se kao i skeletni mišić, samo kontrakcija
- Ventrikularni mišić } duže traje
- Vodljiva mišićna vlakna – vrlo slabo se kontrahiraju jer imaju malo kontraktilnih bjelančevina

Srčani mišić je građen kao **sincicij –** mišićne stanice su povezane pukotinskim spojištima kroz koja lako prolaze ioni → jednom nastali akcijski potencijal lako se širi s jedne mišićne stanice na drugu

Dva funkcionalna sincicija – atrijski i ventrikularni (odvojeni vezivnim tkivom) → nema prijelaza akcijskog potencijala osim specijaliziranim vlaknima (AV čvor) → atriji se kontrahiraju prije ventrikula

AKCIJSKI POTENCIJALI U SRČANOM MIŠIĆU

Membranski potencijal mirovanja:

- -85 do -95 mV – mišićna vlakna
- -95 do -100 mV – provodna vlakna

Akcijski potencijal: ~ 105 mV

Karakteristika akcijskog potencijala u srčanom mišiću je postojanje **platoa** koji nastaje zbog sudjelovanja sporih Na/Ca kanala u fazi depolarizacije, te smanjene propusnosti tih stanica za K+ ione.

Uloga Ca^{2+} iona i T-tubula u kontrakciji

Izvanstanična koncentracija Ca2+ iona izuzetno je važna za kontrakciju srčanog mišića jer on ima slabo razvijenu sarkoplazmatsku mrežicu (vlastiti “pool” Ca2+ iona).
Akcijski potencijal izaziva oslobađanje Ca2+ iona iz sarkoplazmatske mrežice, ali i Ca2+ iz T-tubula bez kojih bi snaga kontrakcije bila znatno manja

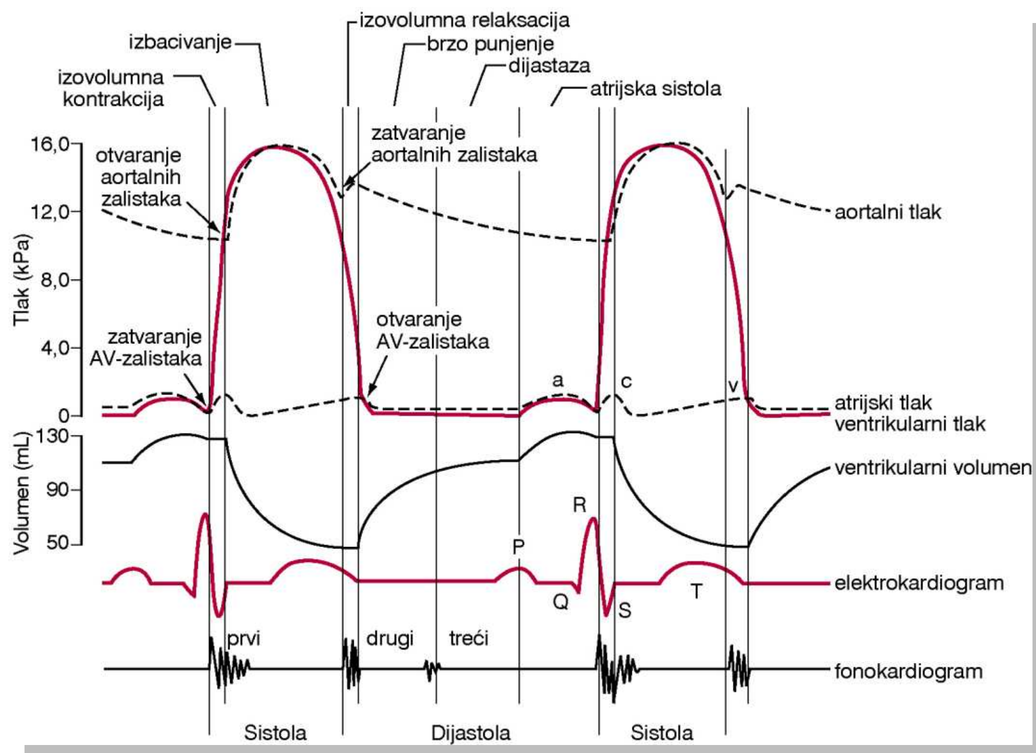
Dužina trajanja kontrakcije srčanog mišića ovisi o trajanju akcijskog potencijala → 0,2 sec u atrijima i 0,3 sec u ventrikulima.
Frekvencija srca mijenja odnos trajanja kontrakcije i relaksacije (normalno 40:60)

SRČANI CIKLUS

- razdoblje od početka jedne do početka druge srčane kontrakcije
- svaki ciklus počinje spontanim stvaranjem akcijskog potencijala u SA čvoru
- svaki se sastoji od **sistole** (razdoblje kontrakcije) i **dijastole** (razdoblje relaksacije)

Razdoblje punjenja – otvaranje AV zalistaka, raste V krvi u ventrikulu, dok tlak raste samo neznatno
Razdoblje izovolumne kontrakcije – svi zalisci su zatvoreni i volumen ventrikula ostaje isti, ali se tlak unutar ventrikula izrazito povisuje
Razdoblje izbacivanja – otvaranje aortalnih zalistaka, volumen krvi u ventrikulu pada, a tlak ostaje približno jednak
Razdoblje izovolumne relaksacije – zalisci zatvoreni, volumen se ne mijenja, a tlak pada na dijastoličke vrijednosti

Zbivanja tijekom srčanog ciklusa:



75% krvi iz atrija u ventrikule dolazi pasivno, a atriji svojom kontrakcijom doprinose svega 25% punjenja.

Udarni volumen – volumen jednog srčanog izbačaja u mirovanju (70 ml)

Srčani minutni volumen (SMV) – količina krvi koju srce izbaci u 1 minuti.
Srčani minutni volumen = udarni volumen x srčana frekvencija
= 72 otkucaja/min x 70 ml ≈ 5 000 ml

Frakcija izbacivanja – 60% (40% krvi prisutne u ventrikulu na kraju njegove dijastole ostaje u njemu i nakon sistole)

Predopterećenje – volumno opterećenje; završni dijastolički tlak ventrikula

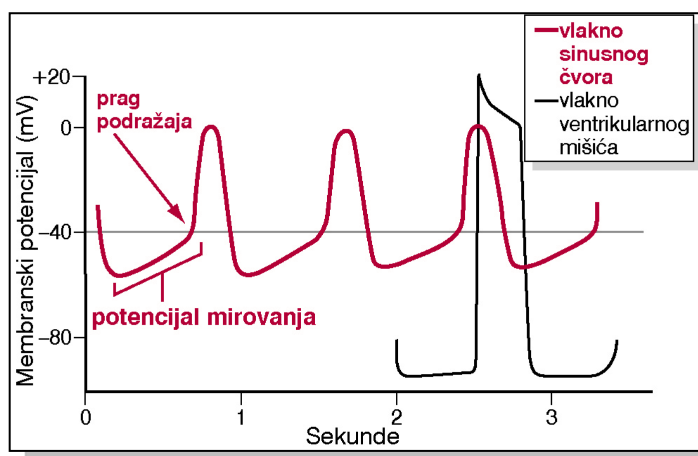
Naknadno opterećenje – tlačno opterećenje; tlak u arteriji

RITMIČNA EKSCITACIJA SRCA
Provodni sustav srca čine:

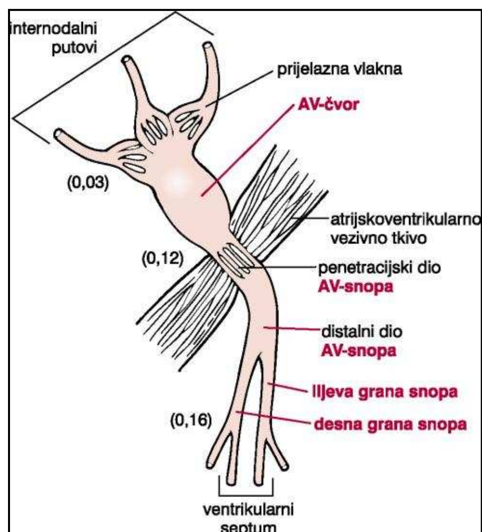
1. Sinusatrijski čvor (SA čvor)
2. Internodalna vlakna (povezuju SA i AV čvor)
3. Atrioventrikularni čvor (AV čvor)
4. Hisov snop
5. Purkinjeova vlakna (najveća brzina provođenja impulsa)

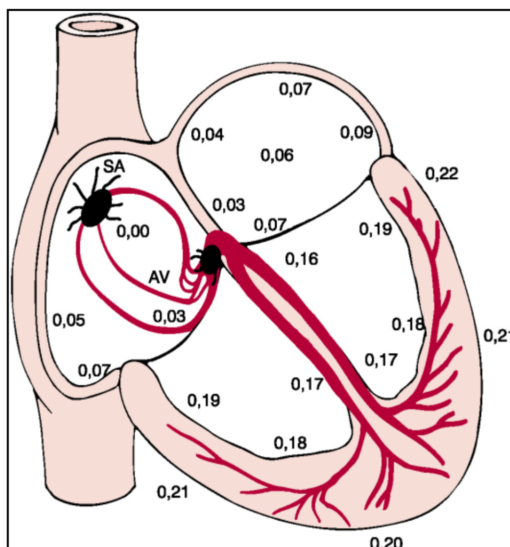
SA čvor

- ima svojstvo ***samopodražljivosti***
- normalan **srčani predvodnik.** No, njegovu ulogu mogu preuzeti i ektopični predvodnici (AV čvor, Purkinjeova vlakna, ektopično žarište u srčanom mišiću)



Internodalni putevi
AV čvor **– usporenje provođenje impulsa**
Purkinjeova vlakna – vrlo brz prijenos impulsa





REGULACIJA RADA SRCA

Regulacija volumena srčanog crpljenja:

1) **Autoregulacija**
   Frank-Starlingov mehanizam – srce unutar svoje fiziološke granice izbacuje svu krv koja dođe u njega (VENSKI PRILJEV).
2) **Kontrola rada srca autonomnim živčanim sustavom**

Parasimpatikus

- ✓ Parasimpatička vlakna raspoređena su pretežito oko SA i AV čvora, te stoga uglavnom djeluju na ritam a izuzetno slab utjecaj imaju na snagu kontrakcije
- ✓ Parasimpatikus usporava srčani ritam, usporava provođenje impulsa kroz srce i izuzetno blago smanjuje jačinu srčane kontrakcije

Simpatikus

- ✓ Simpatička vlakna raspoređena su po cijelom srcu te stoga utječu i na ritam i na snagu kontrakcije
- ✓ Simpatikus ubrzava srčani ritam, ubrzava provođenje impulsa kroz srce i povećava jačinu srčane kontrakcije

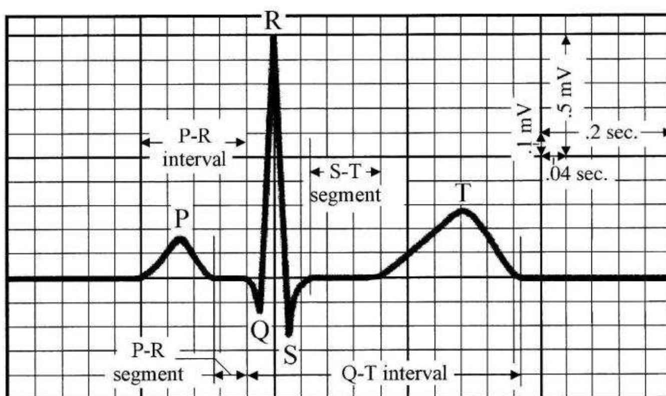
Učinak iona na rad srca

□↑ **K^+** – dilatacija i mlohavljenje srca, usporenje frekvencije i smrt (zastoj srca u dijastoli)
□↑ **Ca^+** – spastička kontrakcija srca, zastoj srca u sistoli

ELEKTROKARDIOGRAFIJA

ELEKTROKARDIOGRAM (EKG) - zapis širenja električnih zbivanja (depolaraizacija, repolarizacija) u srcu, dobiven registriranjem električne struje pomoću elektroda postavljenih na površinu tijela (kožu)

Normalni EKG:



P-val = depolarizacija atrija
QRS kompleks = depolarizacija ventrikula
T-val = repolarizacija ventrikula

Repolarizacija atrija se NE VIDI na EKG zapisu (preklapa se sa QRS kompleksom)

Elektrokardiografski odvodi:

- tri standardna bipolarna odvoda s udova
- tri pojačana unipolarna odvoda s udova
- prekordijalni odvodi (odvodi s prsnog koša)

Standardni bipolarni odvodi (dvije elektrode postavljaju se na udove)

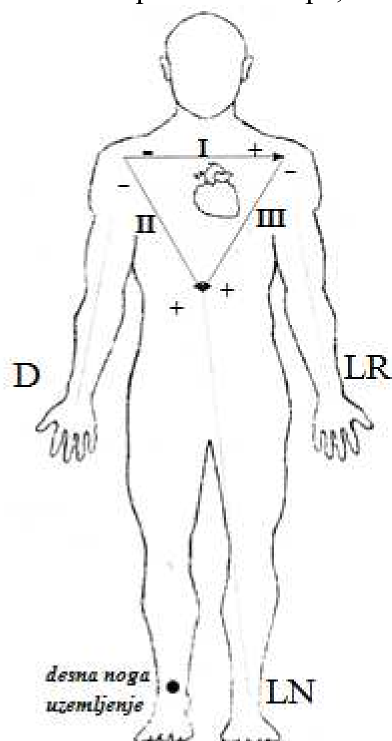
- **I. Odvod** – negativna elektroda spojena s desnom rukom, a pozitivna s lijevom rukom
- **II. Odvod** – negativan elektroda spojena s desnom rukom, a pozitivna s lijevom nogom
- **III. Odvod** – negativna elektroda spojen s lijevom rukom, a pozitivna s desnom nogom

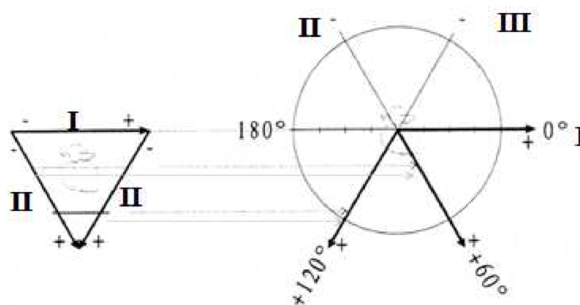
Pojam "odvod" definira se kao prostorni raspored dviju elektroda smještenih na tijelu. Jedna elektroda označena je s +, druga s -. Smještaj elektroda određuje smjer bilježenja odvoda koji se zove **os**. Os je određena smjerom idući od negtivne k pozitivnoj elektrodi. Elektrokardiograf procjenjuje razliku (**magnitudu**) između pozitivne i negativne elektrode.

Vektor je matematički način prikazivanja sile dobivene mjerenjem električnih potencijala u pojedinom odvodu. Opisuje se kao strelica čiji je vrh usmjeren pozitivno (prema pozitivnoj elektrodi). Duljina strelice proporcionalna je jačini struje u tom odvodu.

Einthovenov trokut čine tri odvoda; odvod **I** je između desnog i lijevog ramena, odvod **II** između desnog ramena i područja prepone, a **III** između lijevog ramena i prepone, s polaritetima kao na **slici.**

Einthovenov trokut kao zamišljena spojnica triju odvoda. Da bi pojednostavili računanje, uzima se kao da je to istostraničan trokut. Kako se ruke i noge ponašaju kao jednostavni produžeci trupa, odvode možemo definirati kako slijedi:





Treba obratiti pažnju na smjer odvoda. Ovako postavljeni odvodi nazivaju se **standardni** (elektrode se postavljaju na dogovorena-standardna mjesta), a **bipolarni** jer se mjeri razlika potencijala između dvije elektrode.

Postoje još i tzv. unipolarni odvodi s udova (3 odvoda) i prekordijalani odvodi (6 odvoda), ali o njima ne raspravljamo u ovoj vježbi.

Einthovenov zakon dan je matematičkom formulom: I odvod + II odvod=III odvod. Na taj način, ako su poznate vrijednosti dvaju odvoda može se matematički dobiti vrijednost trećeg.

Električna aktivnost srca u određenom vremenu može se prikazati u obliku vektora. **Srednja električna os** srca je zbroj svih vektora tijekom srčanog ciklusa. Kako je QRS interval posljedica depolarizacije klijetki i predstavlja većinu električne aktivnosti srca, električnu os možemo odrediti približno samo na temelju tog intervala.

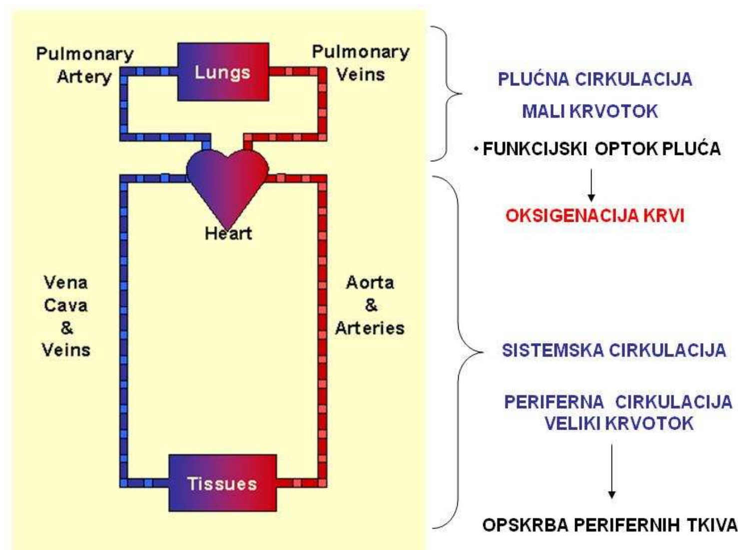
FIZIOLOGIJA CIRKULACIJE. KRVNE ŽILE I REGULACIJA ARTERIJSKOG TLAKA

FUNKCIJA CIRKULACIJE KRVI je zadovoljavanje tkivnih potreba!

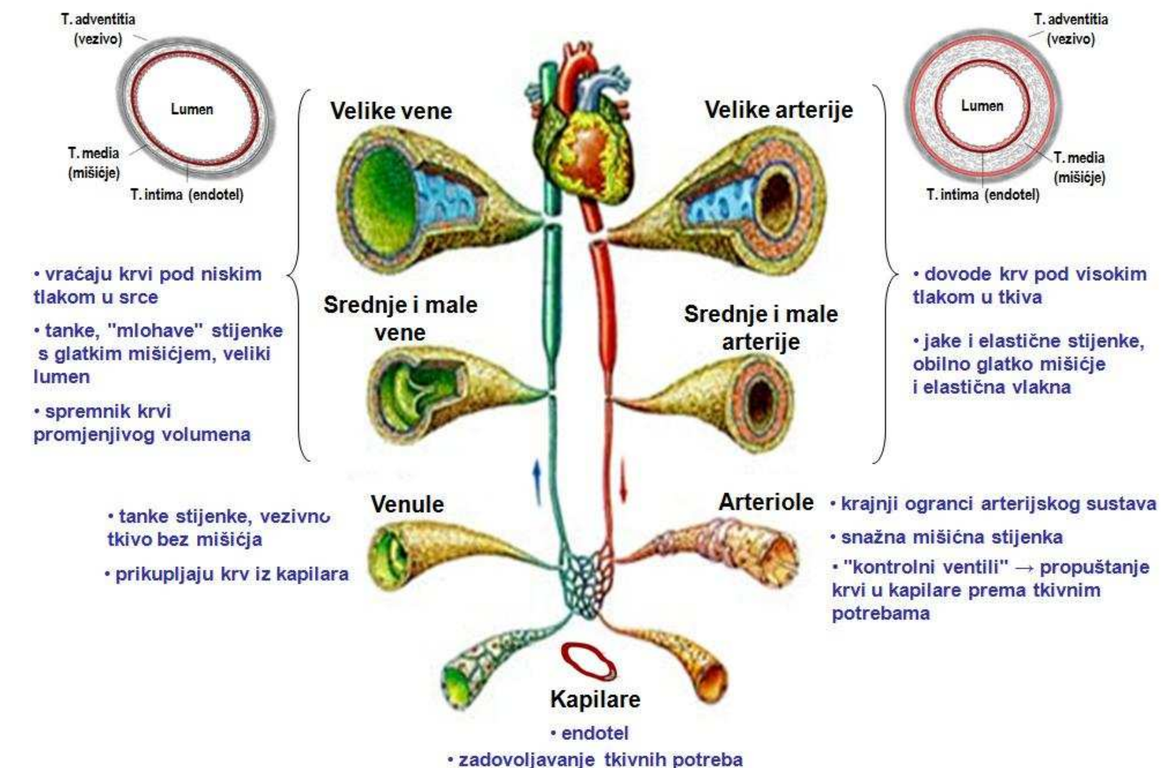
- prijenos hranjivih tvari i O_2
- odnošenje otpadnih proizvoda i CO_2
- održavanje pH
- prijenos hormona (suradnja stanica "na daljinu")
- prijenos imunoloških stanica i molekula
- održavanje temperature

} održavanje prikladnog unutrašnjeg mikrookoliša

FUNKCIJSKI OPTOK – izravno omogućuje i podupire funkcije pojedinih organa (bubreg, jetra)



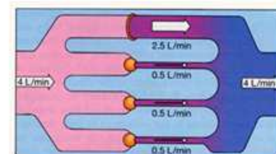




OSNOVNA NAČELA CIRKULACIJE

- **veličina krvnog protoka kroz tkiva određena je <u>TRENUTNIM TKIVNIM POTREBAMA</u>**





Lokalni nadzor i regulacija protoka na razini mikrožilja u skladu s trenutnom tkivnom aktivnošću

- **Srčani minutni volumen uglavnom se nadzire ukupnim <u>LOKALNIM</u> tkivnim protokom**
  ↑ POTREBE → ↑ LOKALNI PROTOK → ↑ VRAĆANJE VENAMA → ↑ VENSKI PRILJEV → ↑ SMV

- **Arterijski se tlak nadzire <u>NEOVISNO</u> o nadzoru lokalnog krvnog protoka i srčanog minutnog volumena**
  - živčani mehanizmi
  - endokrini mehanizmi
  - bubrežni mehanizmi

KRVNI TLAK

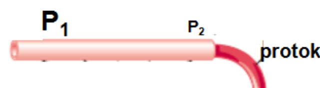
$$p = \frac{F}{A}$$

sila kojom krv djeluje na jedinicu površine žilne stijenke, ali i na površinu presjeka susjednog "stupca" krvi u žili

Jedinice:

- **Pa (N/m^2), kPa (SI)**
- **mm Hg   1 mm Hg = 133,322 Pa**
- **cm H_2O**

- volumen tekućine u unutaržilnom odjeljku organizma
- trenutni volumen krvi u žili (dotjecanje – otjecanje)
- promjer krvne žile
- osobitosti žilne stijenke

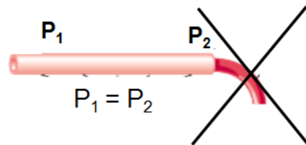


Sličnost:
- difuzija
- ionska struja

$P_1 > P_2 \rightarrow \Delta P$

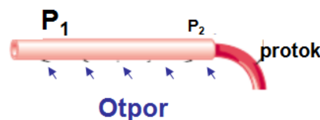
Tlačni gradijent – pokretačka sila cirkulacije

• **Protok krvi je upravno razmjeran razlici tlakova (potiskuje krv kroz žilu), a obrnuto razmjeran otporu (opire se protjecanju) !**



Ohmov zakon :

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$



Otpor

Opire se i otežava protjecanje krvi kroz žilu

• **Trenje između krvi i žilne stijenke**

nastaje zbog trenja krvi i stijenke žile

O čemu ovisi otpor protjecanju krvi ?

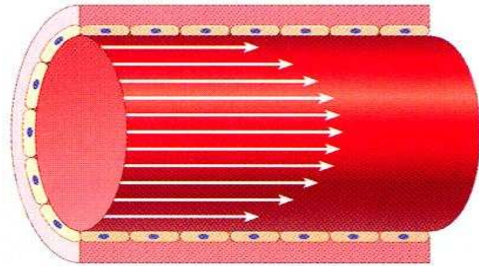
- otpor je upravno razmjeran duljini krvne žile
- otpor je obrnuto razmjeran sa četvrtom potencijom polumjera krvne žile
- otpor je upravno razmjeran sa viskoznošću krvi (η) → η krvi ≈ 3 x η vode

Poiseuilleov zakon

- promjer krvne žile (dvostruki polumjer) glavni čimbenik koji određuje protok, tj. otpor
- **arteriole – glavne otporničke žile**
  - **→ regulacija protoka**
  - **→ "preusmjeravanje ukupnog protoka"**

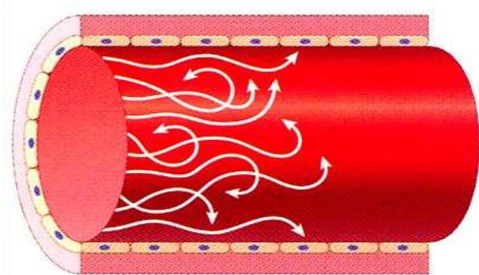
KAKO KRV PROTJEČE KRVNIM ŽILAMA ?

Laminarno (strujničko) protjecanje



- protjecanje u strujnicama (slojevima)
- tijekom protjecanja slojevi ostaju na jednakoj udaljenosti od stijenke žile (središnji sloj uvijek u središtu)
- pravocrtno gibanje (nema promjene smjera)
- u fiziološkim uvjetima u većini krvnih žila
- **Parabolični profil brzine** – slojevi uz stijenku pomiču se najsporije (prianjanje i trenje); slojevi bliže središtu žile pomiču se sve brže

Turbulentno (vrtložno) protjecanje



- neoravilno protjecanje u različitim smjerovima
- stvaraju se vrtložne struje
- “udaranje” o stijenku žile
- ↑ otpor (↑ ukupno trenje)

***Što* pogoduje pojavi turbulentnog protjecanja?**

- velika brzina protjecanja
- suženje krvne žile → ↑ brzine
- smanjena viskoznost krvi
- hrapava unutaržilna površina
- nagla promjena smjera protjecanja (bifurkacije)

Reynoldsov broj – mjerilo sklonosti prema pojavi turbulencije

- sklonost turbulentnom protjecanju povećava se upravno razmjerno brzini protjecanja krvi, promjeru krvne žile i gustoći krvi, a obrnuto je razmjerno viskoznosti krvi

$$Re = \frac{v \times d \times \rho}{\eta}$$

Re - Reynoldsov broj
v - brzina protjecanja
d - promjer žile
ρ - gustoća krvi
η - viskoznost krvi

Re = 200 - 400 → pojava turbulencija na mjestima račvišta žila

Re > 2000 → turbulencije u ravnim i glatkim žilama

Osobitosti krvnih žila koje utječu na hemodinamiku

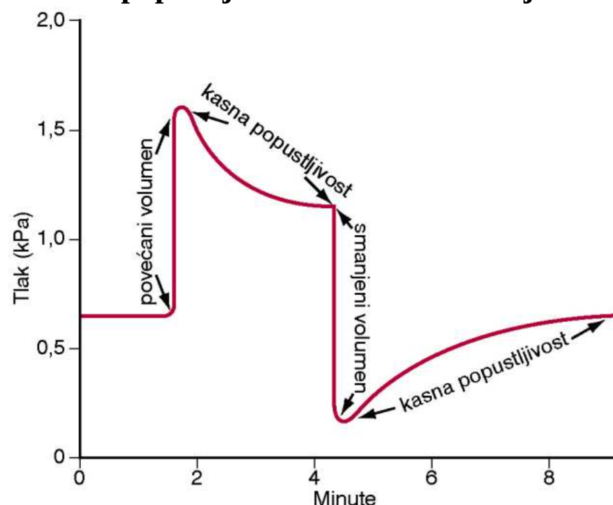
$$\text{RASTEGLJIVOST} = \frac{\text{PRIRAST VOLUMENA}}{\text{PRIRAST TLAKA} \times \text{POČETNI VOLUMEN}}$$

$$\text{PRIRAST TLAKA} = \frac{\text{PRIRAST VOLUMENA}}{\text{RASTEGLJIVOST} \times \text{POČETNI VOLUMEN}}$$

$$\text{POPUSTLJIVOST (KAPACITET)} = \frac{\text{PRIRAST VOLUMENA}}{\text{PRIRAST TLAKA}}$$

$$\text{PRIRAST TLAKA} = \frac{\text{PRIRAST VOLUMENA}}{\text{POPUSTLJIVOST}}$$

Kasna popustljivost – stres relaksacija

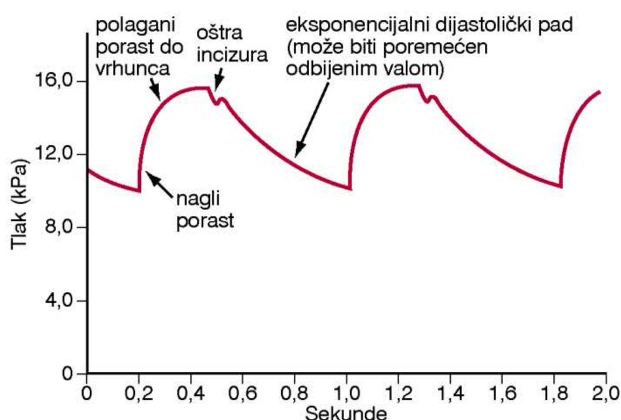


PULZIRANJE ARTERIJSKOG TLAKA I TLAK PULSA

Tlak pulsa - razlika između ST i DT (amplituda pulsnog vala)

Ovisi o:

- udarnom volumenu
- popustljivosti arterijskog stabla
- brzini pražnjenja lijeve klijetke
- volumenu i brzini dijastoličkog otjecanja krvi



Prinošenje i prigušivanje tlaka pulsa

- brzina prijenosa obrnuto je razmjerna sa popustljivošću
- prigušivanje - slabljenje pulzacija na periferiji
  - stupanj prigušivanja razmjeran otporu i popustljivosti

Palpacija perifernog pulsa

- procjena srčanih poremećaja i stanja perifernih arterija
- analiza amplitude, tj. volumena pulsa ("dobro punjen", "slabo punjen")

Mjerenje krvnog tlaka

- direktna metoda (invazivna)
- indirektna metoda (auskultacijska)

SREDNJI ARTERIJSKI TLAK (SAT)

- prosjek **SVIH** tlakova u svakom trenutku tijekom srčanog ciklusa
- tijekom većeg dijela cikulsa arterijski tlak je bliži dijastoličkim vrijednostima
- može se izračunati kao omjer površine ispod krivulje tlaka i vremenskim razdobljem promjene

$$SAT \neq \frac{ST + DT}{2}$$

$$\text{Aproksimativno: SAT} \approx DT + \tfrac{1}{3} \times (ST - DT)$$

$$\approx DT + \frac{\text{tlak pulsa}}{3}$$

MEHANIZMI REGULACIJE ARTERIJSKOG KRVNOG TLAKA

1. **Kratkoročni mehanizmi regulacije arterijskog tlaka**
   BARORECEPTORI
   KEMORECEPTORI
   ISHEMIJSKA REAKCIJA CNS-a
   To su refleksni mehanizmi negativne povratne sprege.
   ***Živčani* mehanizmi**

2. **Srednjeročni mehanizmi regulacije arterijskog tlaka**
   STRES RELAKSACIJA KRVNIH ŽILA
   POMAK TEKUĆINE U KAPILARAMA
   SUSTAV RENIN - ANGIOTENZIN
   Humoralni i fizikalni mehanizmi

3. **Dugoročni mehanizmi regulacije arterijskog tlaka**
   SUSTAV BUBREZI – TJELESNE TEKUĆINE (povezan s renin – angiotenzinom)
   ALDOSTERON
   humoralni mehanizam

ŽIVČANI MEHANIZMI

Autonomni živčani sustav sudjeluje u regulaciji rada kardiovaskularnog sustava:

1. **Simpatički živčani sustav – u regulaciji cirkulacije.**
   Centar simpatikusa: *intermediolateralna kolumna leđne moždine C8*-L2

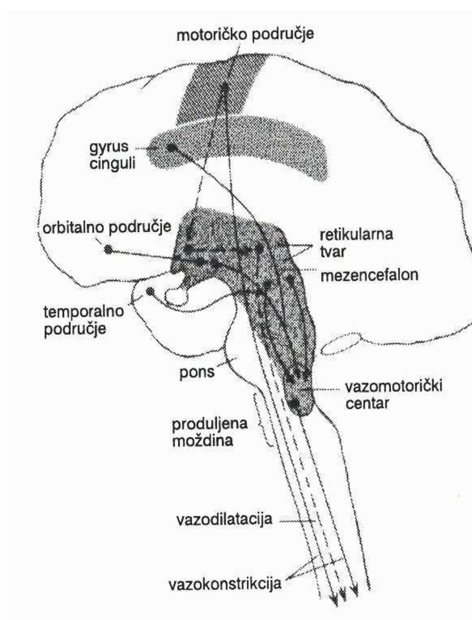
2. **Parasimpatički živčani sustav – u regulaciji srčane funkcije**
   Centri parasimpatikusa: kranijalna i kaudalna parasimpatička jezgra.

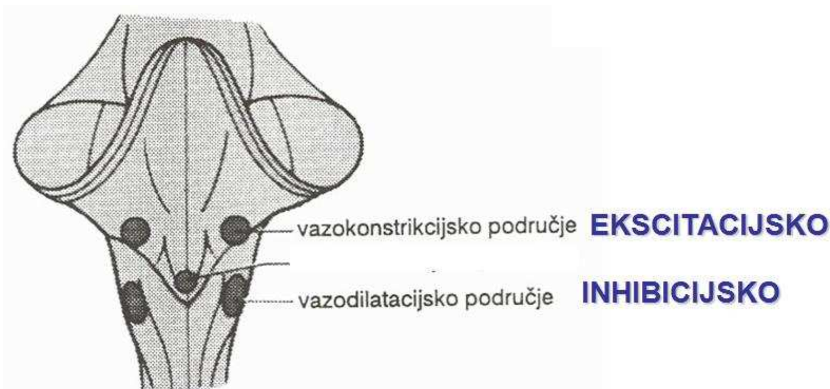
Vazomotorički centar

- smješten u bulboretikularnoj formaciji: produljene moždine i donjeg dijela mosta
- bulboretikularna formacija se sastoji od 2/3 neurona koji su stalno tonički aktivni!

Viši moždani centri nadziru rad vazomotoričkog centra!

- **mezencefalon**
- **diencefalon**
- **hipotalamus**
- **moždana kora**





Vazokonstrikcijsko ili ekscitacijsko područje vazomotoričkog centra sačinjavaju tijela neurona koji su tonički aktivni.
Njihovu toničku aktivnost treba nadzirati! Različite su razine nadzora.
Vazodilatacijsko ili inhibicijsko područje vazomotoričkog centra sačinjavaju tijela neurona čiji aksoni završavaju u vazokonstrikcijskom području i koče vazokonstrikcijsku aktivnost.
Senzoričko područje sačinjavaju tijela neurona u solitarnom traktu čiji aksoni završavaju u vazodilatacijskom području i stimuliraju inhibicijsku aktivnost vazodilatacijskog područja

SIMPATIČKI VAZOKONSTRIKCIJSKI TONUS je odašiljanje impulsa 0,5 – 2 u sekundi iz vazomotoričkog centra.

VAZOMOTORIČKI TONUS je djelomična kontrakcija krvnih žila nastala kao posljedica simpatičkog vazokonstrikcijskog tonusa.

Noradrenalin je simpatički vazokonstrikcijski neurotransmiter.
Vazokonstrikcija žila na periferiji – kada izostane inhibicija vazokonstrikcijskog područja
Vazodilatacija žila na periferiji – inhibicija vazokonstrikcijskog područja

Simpatički vazokonstrikcijski učinak je dobro izražen u:

- **crijevima**
- **slezeni**
- **koži**
- **bubregu**

Manje je izražen u mozgu, srcu i skeletnom mišićju.

→ mogućnost **CENTRALIZACIJE KRVOTOKA** (npr. u krvotočnom urušaju)

Simpatikus ima velik učinak u nadzoru nad cirkulacijom!
Simpatikus inervira sve žile osim kapilara, prekapilarnih sfinktera (lokalni tkivni nadzor) i venula.
Dobro su inervirane arteriole i metaarteriole - povećanje otpora u cirkulaciji!
ARTERIOLE su glavne otporničke žile - pružaju najveći otpor protjecanju krvi (djeluju kao ventili za propuštanje krvi)!
Simpatička inervacija vena – ↑ simpatikus → ↓ popustljivost vena → ↑ tlak za isti volumen krvi → ↑ venski priljev → ↑ SMV (Fraknk-Starlingov zakon) → ↑ arterijski tlak
Parasimpatikus ima mali učinak u nadzoru nad cirkulacijom!

Utjecaj simpatikusa na srce
Simpatikus potiče:

- provodnju signala u srcu – djeluje **pozitivno dromotropno**
- povećava kontraktilnost srca – djeluje **pozitivno inotropno**
- ubrzava rad srca (povećava frekvenciju) – djeluje **pozitivno kronotropno**
- povećava podražljivost srčanog mišića – djeluje **pozitivno batmotropno**

povećava SMV
ALI: frekvencija > 180-200/min izrazito skraćuje dijastolu→↓ SMV

Utjecaj parasimpatikusa na srce
Parasimpatikus djeluje na srce, ali manje od simpatikusa:
Smanjuje srčanu frekvenciju – djeluje **negativno kronotropno**
Blago smanjuje kontraktilnost srca – djeluje **negativno inotropno**

Sposobnost brzog povišenja arterijskog tlaka jedna je od najvažnijih funkcija živčanog sustava u kontroli cirkulacije, a odvija se putem tri glavne promjene:

- **Vazokonstrikcija** – povećanje UPO
- **Mobilizacija krvi iz vena** – povećava se venski priljev, snaga kontrakcije srca i UV (Frank-Starlingov mehanizam)
- **Simpatička stimulacija srca** – porast frekvencije i UV
- **Povišenje tlaka tijekom mišićnog rada i ostale vrste stresa.**

KRATKOROČNI MEHANIZMI =Živčani mehanizmi

- BARORECEPTORI
- KEMORECEPTORI
- ISHEMIJSKA REAKCIJA CNS-a

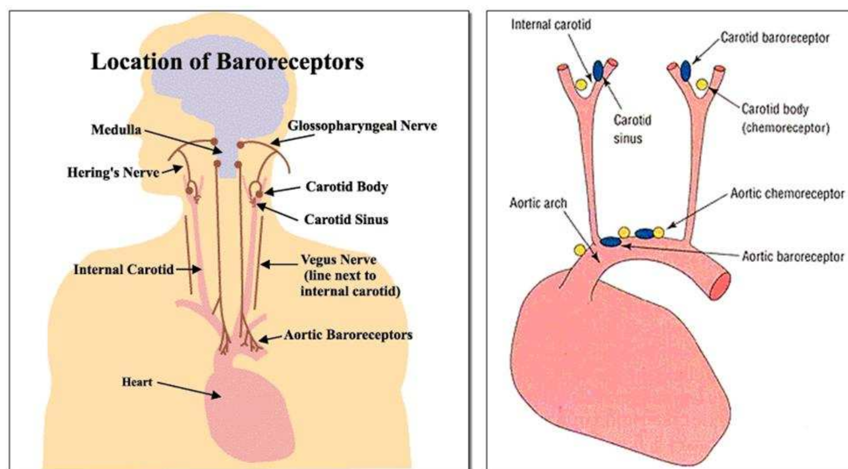
To su tipični refleksni mehanizmi negativne povratne sprege.

Kratkoročni mehanizmi regulacije arterijskog tlaka:
5-10 s potrebno za povišenje tlaka
10-40 s potrebno za sniženje tlaka

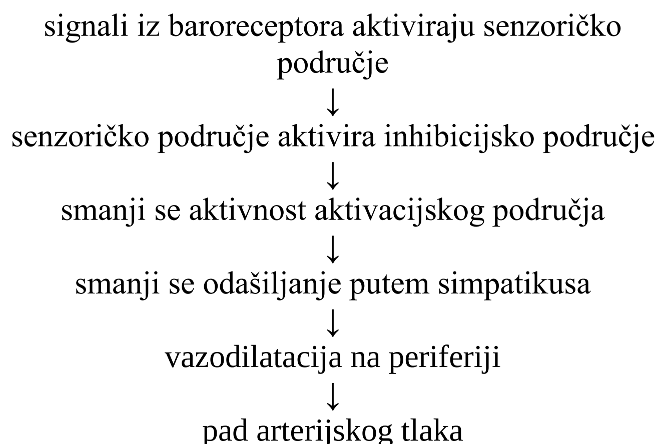
BARORECEPTORI ili PRESORECEPTORI
živčani završeci u obliku grančica u stijenci velikih arterija u blizini srca:

- Luk aorte
- Račvište karotide (sinus caroticus)

Reagiraju na istezanje stijenke krvne žile i povećavaju frekvenciju odašiljanja signala u vazomotorički centar.



Mehanizam:



signali iz baroreceptora aktiviraju senzoričko područje

↓

senzoričko područje aktivira inhibicijsko područje

↓

smanji se aktivnost aktivacijskog područja

↓

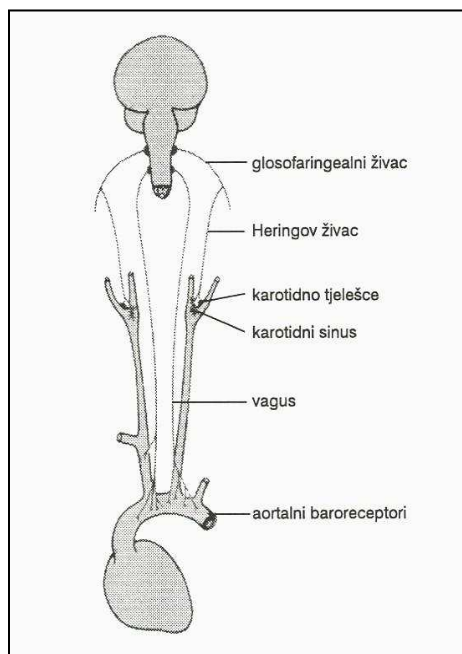
smanji se odašiljanje putem simpatikusa

↓

vazodilatacija na periferiji

↓

pad arterijskog tlaka



Baroreceptori izuzetno brzo reagiraju na **promjene arterijskog tlaka**.Veći broj impulsa za vrijeme sistole, a manji za vrijeme dijastole.
Puferska funkcija: Održavaju arterijski tlak razmjerno stalnim za vrijeme promjena položaja tijela.
Baroreceptori se lako prilagođuju novim promjenjenim vrijednostima arterijskog tlaka.

KEMORECEPTORI
Kemosenzitivne stanice smještene u karotidnim (2) i aortalnim tjelešcima (3) osjetljive na:

- manjak kisika, (hipoksiju)
- višak CO_2 (hiperkapniju)
- višak H^+ (acidozu)

Irigirane su posebnom malom arterijom direktno iz luka aorte ili karotide.

Smanjenje tlaka podraži kemoreceptore jer zbog nedostatne cirkulacije nastaje hipoksija, hiperkapnija i acidoza.
Inervirana su Heringovim živcem (n. IX) ili n. X .
Impulsi završavaju u vazomotoričkom centru, ali kad atrerijski tlak padne ispod 10,5 kPa.
Važniji su u kontroli respiracije.

ISHEMIJSKA REAKCIJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA
Kad se protok krvi kroz mozak (naročito donji dio moždanog debla) znatno smanji (art. P <8 kPa) poremeti se prehrana moždanog tkiva – **CEREBRALNA ISHEMIJA.**
Neuroni vazomotoričkog centra izravno reagiraju na ishemiju i postanu snažno ekscitirani.
Sistemski arterijski tlak naraste na najveće vrijednosti pri kojima srce još može raditi (33 kPa)– reakcija centralnog živčanog sustava.

Važnost ishemijske reakcije CNS-a:
Nastupa ispod 8 kPa(60 mmHg)
Najjača reakcija se razvije na 2-2.7 kPa
To nije svakodnevni uobičajeni mehanizam za regulaciju arterijskog tlaka.

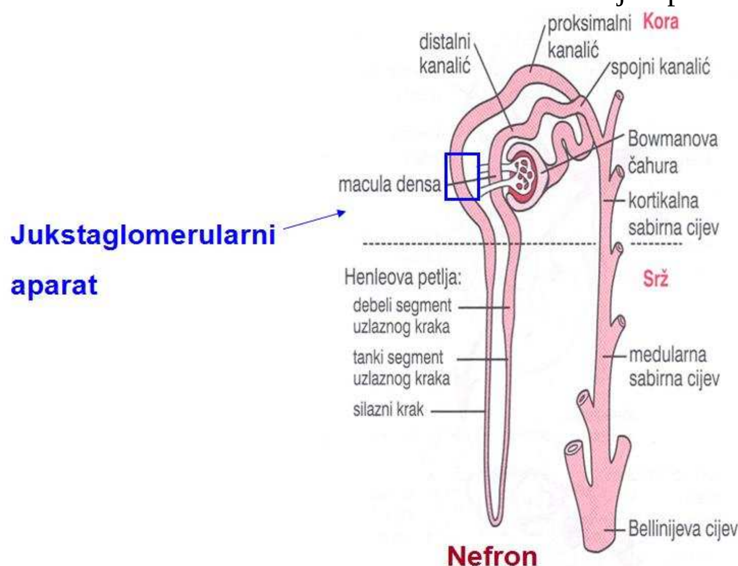
Ishemijska reakcija CNS-asluži za kontrolu arterijskog tlaka u stanjima opasnosti, kad god se krvni protok kroz mozak smanji toliko da to znači životnu opasnost.
Snažna i dugotrajna ishemija CNS-a potiskuje rad vazomotoričkog centra!

Dugoročni mehanizam regulacije tlaka bubrezima povezan je s homeostazom tjelesnih tekućina.
Povišenje arterijskog tlaka →

- bubreg izlučuje suvišak tekućine u mokraću: **TLAČNA DIUREZA**
- bubreg izlučuje suvišak natrija: **TLAČNA NATRIJUREZA**

→ snižavanje krvnog tlaka

Uloga sustava renin angiotenzin u regulaciji arterijskog tlaka
Modificirane glatke mišićne stanice aferentnih arteriola sintetiziraju i pohranjuju **RENIN.**



ULOGA BUBREGA U STVARANJU URINA I ODRŽAVANJU SASTAVA TJELESNIH TEKUĆINA

Funkcije bubrega su:

1) **izlučivanje metaboličkih razgradnih proizvoda i stranih kemikalija**
2) **nadzor nad ravnotežom vode i elektrolita**
3) **nadzor nad osmolarnošću i koncentracijom elektrolita u tjelesnim tekućinama**
4) **regulacija arterijskog tlaka**
5) **regulacija acidobazne ravnoteže**
6) **lučenje, metabolizam i izlučivanje hormona**
7) **glukoneogeneza**

Izlučivanje metaboličkih razgradnih proizvoda, stranih kemikalija, lijekova i hormonskih metabolita

- bubrezi glavni put za uklanjanje metaboličkih razgradnih proizvoda
  - urea (iz metabolizma AK)
  - kreatinin (iz mišićnog kreatinina)
  - mokraćna kiselina (iz NK)
  - konačni proizvodi razgradnje hemoglobina
  - metabolički različitih hormona

Nadzor nad ravnotežom vode i elektrolita

- unos i iznos elektrolita i vode mora biti jednak
- kod povećanog/smanjenog unosa i iznosa bubrezi se prilagođavaju i uspostavljaju ravnotežu
- veoma smanjeni ili povećani unos vode i elektrolita (ioni natrija, kalija, kalcija, magnezija, vodik, kloridi, fosfati) ne utječe veoma na promjenu VOLUMENA IZVANSTANIČNE TEKUĆINE i PLAZMATSKU KONCENTRACIJU ELEKTROLITA

Bubrežna regulacija arterijskog tlaka

- **kratkoročna** regulacija → lučenje **vazoaktivnih** čimbenika (npr. renin koji luči angiotenzin II)
- **dugoročna** regulacija → izlučivanje promjenjivih količina natrija i vode

Regulacija acidobazne ravnoteže

- regulacija zajedno s plućima i tjelesnim puferima
- izlučivanje kiselina i nadzor zalihe nad puferima u tjelesnim tekućinama

Nadzor nad proizvodnjom eritrocita

- bubrezi pod **podražajem (hipoksija**) luče **eritropoetin** (potiče proizvodnju eritrocita)
- gotovo sav eritropoetin koji se luči u krvotok nastaje u bubrezima

Nadzor nad proizvodnjom 1,25-dihidroksi-vitamina D_3

- hidroksiliranjem vitamina D na položaju „1“ bubrezi proizvode 1,25-dihidroksi-vitamin D_3 (kalcitrol) → aktivni oblik vitamina D

  ↓

  prijeko potreban za normalno odlaganje kalcija u kostima i za apsorpciju kalcija iz probavnog sustava

Sinteza glukoze

- **glukoneogeneza** → sinteza glukoze u bubrezima iz AK i drugih preteča za dugotrajnog gladovanja

FIZIOLOŠKA GRAĐA BUBREGA

BUBREŽNA OPSKRBA KRVLJU

- protok krvi kroz oba bubrega normalno iznosi oko 22% srčanog minutnog volumena
- u hilusu bubrega ulazi bubrežna arterija → grananje → **interlobarne**, **arkuatne**, **interlobularne** (**radijalne**), **aferentne** arteriole

↓

nastavljaju se na glomerularne kapilare

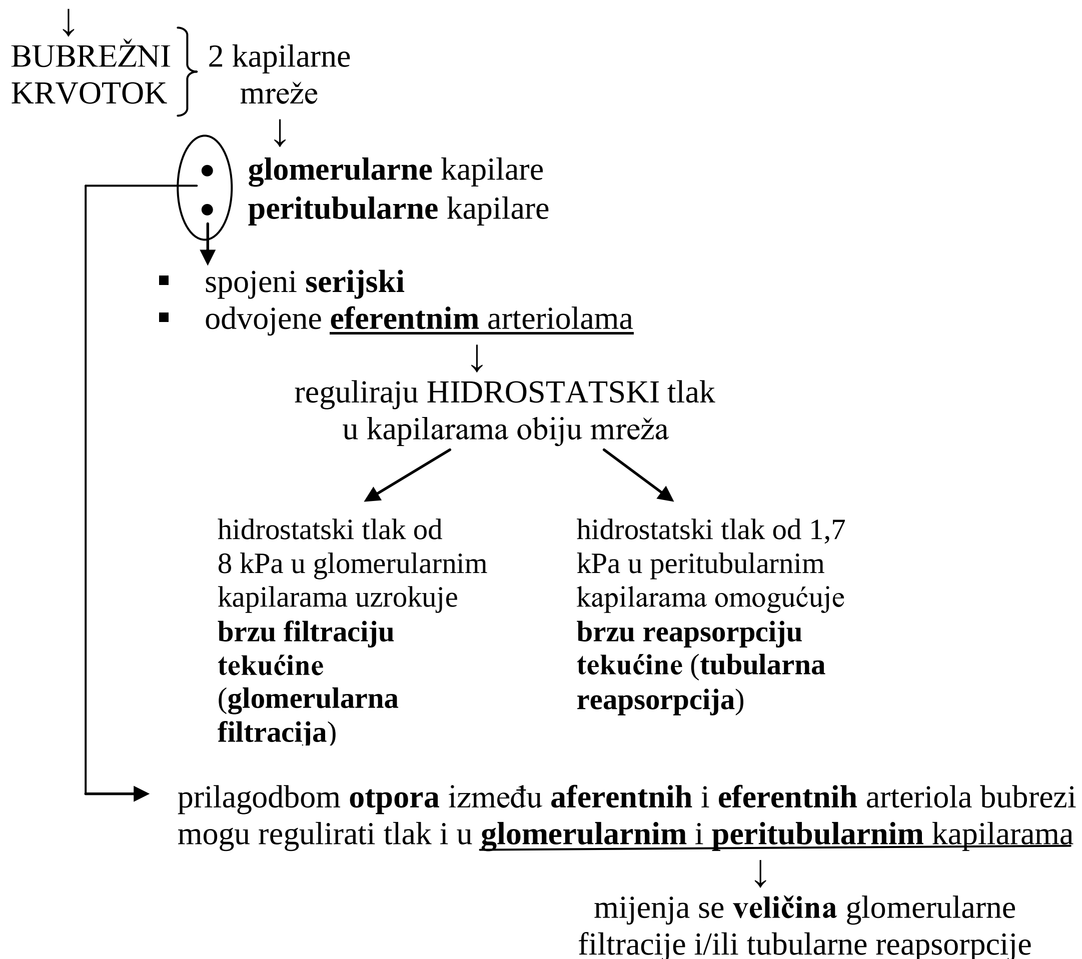
↓

filtracija velike količine tekućine i otopljenih tvari (osim proteina plazme)

- distalni krajevi kapilara → u glomerulu se udružuju i čine **eferentnu** arteriolu

↓

nastavlja se u drugu kapilarnu mrežu → **peritubularne** kapilare



NEFRON KAO BUBREŽNA FUNKCIONALNA JEDINICA

- svaki bubreg ima oko 1,3 milijuna nefrona
- nefroni se **ne** mogu regenerirati
- poslije 40. godine života broj se funkcionalnih nefrona smanjuje za 10% svakih 10 godina

Svaki nefron ima:

1) **Glomerul** – splet glomerularnih kapilara gdje se odvija filtracija krvi

- mreža glomerularnih kapilara koje se granaju i međusobno anastomoziraju
- visok hidrostatski tlak u njima (oko **8 kPa**)
- glomerularne kapilare prekrivene **epitelnim** stanicama
- glomerul uložen u **Bowmanovu kapsulu**

2) **Tubul (dugački kanalić)** – tu se filtrirana krv na putu do bubrežne nakapnice pretvara u mokraću

Tijek filtrirane tekućine:

GLOMERULARNE KAPILARE
↓
BOWMANOVA ČAHURA
↓
PROKSIMALNI TUBUL BUBREŽNE KORE
↓
HENLEOVA PETLJA (uranja duboko u srž bubrega)
→ TANKI SEGMENT – silazni krak i početni dio uzlaznog kraka
→ DEBELI SEGMENT – uzlazni krak koji prelazi dio puta natrag prema kori pa stijenka postaje deblja
↓
SILAZNI KRAK PETLJE
↓
UZLAZNI KRAK PETLJE
↓
MACULA DENSA – na kraju debelog segmenta u vidu zadebljanja u stijenci
↓
DISTALNI TUBUL (leži u bubrežnoj kori)
↓
ZAVRŠNI DISTALNI KANALIĆ
→ SPOJNI TUBUL
→ KORTIKALNI SABIRNI TUBUL
↓
KORTIKALNA SABIRNA CIJEV (8-10 cijevi se spaja i odlaze u srž)
↓
MEDULARNA SABIRNA CIJEV (udružuju se u veće sabirne cijevi – BELLINIJEVE CIJEVI)
→ ima ih 250, a svaka skuplja mokraću iz približno 4 000 nefrona
↓
kroz vrške **bubrežnih papila** se izlijevaju u **bubrežnu nakapnicu**

Razlike u građi nefrona

- razlike postoje ovisno o tome koliko se duboko nalaze u bubrežnom tkivu

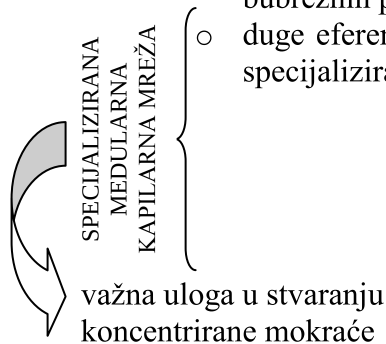
✓ KORTIKALNI NEFRONI
  - njihovi glomeruli se nalaze u vanjskom dijelu kore
  - Henleove petlje kratke i uranjaju se samo plitko u srž
  - cijeli tubularni sustav okružen obilatim spletom peritubularnih kapilara

✓ JUKSTAMEDULARNI NEFRONI
  - glomeruli leže duboko u kori, blizu srži
  - duge Henleove petlje koje se uranjaju duboko u srž, katkad i do vršaka bubrežnih papila
  - duge eferentne arteriole se protežu do vanjskog dijela srži i granaju u specijalizirane peritubularne kapilare → **vasa recta**

↓

protežu se duboko u srž prianjajući uz Henleove petlje

- Henleove petlje i vasa recta vraćaju se u koru i tamo izlijevaju u **kortikalne** vene



važna uloga u stvaranju koncentrirane mokraće

Izlučivanje tekućine i elektrolita se treba dobro prilagoditi unosu tih tvari. Čovjek tokom dana unosi u sebe oko 2,1 L vode i hrane (koja sadrži vodu), a oko 200 mL nastane iz ugljikohidrata. Dakle, dnevni unos vode iznosi 2,3 L na dan. Čovjek neosjetno gubi oko 700-800mL vode kroz kožu i dišni sustav. Osobe koje nemaju žlijezde znojnice također gube vodu. Kolesterol u koži sprječava veći gubitak vode. Gubitak kroz kožu iznosi oko 300-400mL na dan. Zrak koji udišemo se vlaži u dišnom sustavu i tako izgubimo također oko 300-400mL tekućine, pogotovo kada je zrak hladan i tlak vodene pare se približava ništici što pospješuje gubljenje vode disanjem. Čovjek gubi vodu još i znojenjem (od 100mL na don do 1-2L na dan pri težem radu ili toplijim danima), stolicom (100 mL, poveća se kod proljeva) i bubrezima (0,5L- 20L/dan mokraće) koji imaju glavnu ulogu u izlučivanju vode i elektrolita.
Ukupna tjelesna tekućina je podijeljena na unutarstaničnu i izvanstaničnu, a izvanstanična je još podijeljena na plazmu i međustaničnu tekućinu. Postoji i jedna poseban odjeljak izvanstanične tekućine nazvan **transcelularna tekućina** (2L) koja obuhvaća tekućinu u sinovijalnom, peritonealnom, intraokularnom prostoru, te cerebrospinalni likvor. Njihov sadržaj se često razlikuje od onog u plazmi i međustaničnom prostoru. Čovjek u sebi ima oko 42L vode (60 % ukupne mase). Taj udio je promjenjiv jer starenjem se povećava udio masti, a smanjuje udio vode u tijelu. Žene imaju više masti i udio vode je 50%, kod novorođenčadi 70 – 75%. Od 42 L se 8 L (40% mase) nalazi u intracelularnom prostoru. Ekstracelularna tekućina čini 14L od kojih 1L otpada na međustaničnu tekućinu, a 3 L na plazmu. Nestanični dio plazme prolazi kroz pore na membranama i neprestano se izmjenjuje sa međustaničnom tekućinom, pa imaju gotovo isti sastav (bjelančevine jedino ne prolaze). Krv se smatra posebnom tekućinom jer je u svom odijeljenom prostoru (cirkulacijski sustav) i čini 7% tjelesne mase.

Sastav plazme i međustanične tekućine smatramo istima. U plazmi ima oko 2% više pozitivno nabijenih iona koji se vežu na negativno nabijene bjelančevine. Proteini imaju negativan neto-naboj i za njih se vežu Na i K ioni, pa se dodatno zadržavaju u plazmi. Međustanična tekućina ima više negativno iona (jer ih odbijaju negativni naboji u plazmi) i manje proteina. Općenito

izvanstanična tekućina ima više Na i Cl iona i hidrogenkarbonatnih iona od unutarstanične tekućine. Unutarstanična tekućina ima više proteina, organskih spojeva, fosfatnih iona i naravno K iona. Sama stanica sadrži dosta kalijevih i fosfatnih iona, malo Mg i sulfatnih iona i 4x više proteina od plazme, a ima malo Na i Cl iona i gotovo uopće ne kalcija.

Količina izvanstanične tekućine između plazme i međustanične tekućine ovisi o hidrostatskom tlaku i koloidno osmotskom tlaku. Količina tekućine između unutarstanične i izvanstanične tekućine ovisi o osmotskom tlaku kojeg uzrokuju ioni Na i K. Oni teško prolaze kroz membrane, a voda lako, pa unutarstanična tekućina postane izotonična sa izvanstaničnom tekućinom.

Pojmovima izo-hipo-hipertonična otopina izražavamo da li će otopina izazvati promjenu staničnog volumena. Hipo-hipertonična otopine ima manju ili veću koncentraciju nedifuzibilnih čestica od izvanstanične tekućine. **Izoosmotska** otopina je otopina iste osmolarnosti kao stanica bez obzira na to da li čestice mogu ili ne mogu prolaziti kroz staničnu membranu. Isto tako hipo/hiper-osmotska otopina. Urea prolazi lako kroz staničnu membranu i izaziva pomak tekućine između staničnog i izvanstaničnog odjeljka. Kada popijemo određenu količinu vode, potrebno je oko 30 minuta da se rasporedi po čitavom tijelu i tako izjednače volumeni (apsorbira se u crijevima). Unos vode, dehidratacija, intravensko ubrizgavanje neke otopine i gubljenje vode znojenjem i mokraćom mogu promijeniti volumen izvan i unutarstanične tekućine. Voda kroz stanične membrane lako difundira, pa se odnosi ne narušavaju, osim u prvih nekoliko sekunda ili minuta. Membrane su nepropusne za većinu otopljenih tvari, pa se odnosi također ne narušavaju (broj osmola ostaje uglavnom nepromijenjen), osim kada se otopljene tvari ne dodaju ili gube iz izvanstaničnog prostora. Dodamo li hipertoničnu otopinu u izvanstasnični prostor, doći će do difuzije vode u izvanstanični prostor i do povećanja osmolarnosti u oba odjeljka. Dodamo li hipotoničnu otopinu u izvanstaničnu tekućinu, doći će do difuzije vode u stanični prostor sve dok se osmolarnost ne izjednači. Konačan učinak je povećanje volumena u obaju odjeljaka, ali se stanični više poveća. Bolesnicima se često daje otopina glukoze ili aminokiselina i homogenizirane masti (čije su otopine približno izotonične) koje se metaboliziraju i ostane vode. Ta voda se izlučuje bubrezima u obliku razrijeđene mokraće.

STVARANJE MOKRAĆE

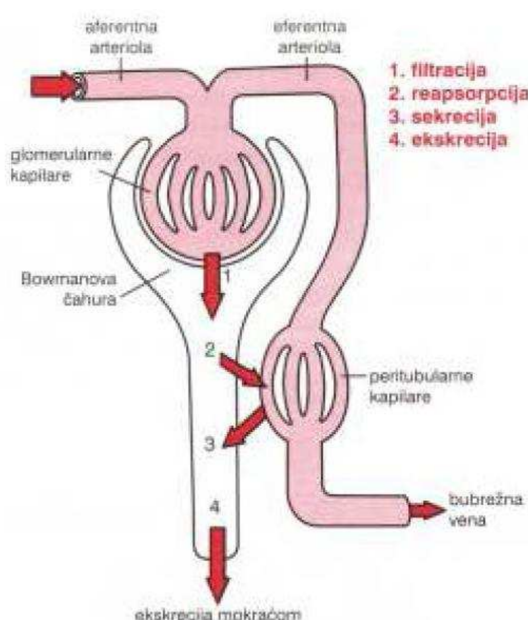
Osim čišćenja organizma od štetnih tvari, bubrezi imaju još i ulogu u nadzoru nad ravnotežom vode i elektrolita, osmolarnošću i koncentracije elektrolita u tjelesnim tekućinama, regulaciji arterijskog tlaka i acidobazne ravnoteže, lučenju, metaboliziranju i izlučivanju hormona, te imaju ulogu u glukoneogenezi. Bubrezi izlučuju (filtriraju iz krvi) ureu (razgradnja aminokiselina), kreatinin (iz mišićnog kreatina), bilirubin (produkt razgradnje hemoglobina), metabolite hormona, pesticide, lijekove i dodatke namirnicama. Oni se moraju uklanjati jednakom brzinom kojom se i stvaraju. Bubrezi izlučuju vodu i elektrolite čija količina unosa ovisi o navikama čovjeka. Na povećani unos bubrezima treba oko 2-3 dana za prilagodbu, tako se u tome intervalu npr. kod povećanog unosa natrija najprije dolazi do njegovog nagomilavanja, povećanja volumena izvanstanične tekućine, te preko potaknute hormonske promjene do obavještavanja bubrega da poveća izlučivanje natrija mokraćom. Također sudjeluju u regulaciji tlaka tako što prilagođavaju lučenje Na i vode (dugoročna regulacija), ali mogu i lučiti vazoaktivne tvari (kratkoročna regulacija, renin i angiotenzin). Sudjeluju u acidobaznoj regulaciji zajedno sa plućima i tjelesnim puferima, tako što izlučuju kiseline (jedino bubrezi mogu izlučivati sumporne i fosforne kiseline). Nadziru proizvodnju vitamina D3 (1,25-dihidroksi vitamin D), koji se zove kalcitrol i odgovoran je za odlaganje Ca u kostima. Za vrijeme gladovanja bubrezi stvaraju glukozu (glukoneogeneza) iz aminokiselina i

drugih preteča. Bubrezi još luče i eritropoetin za stvaranje eritrocita. Bubrezi se nalaze u stražnjoj stjenci abdomena izvan peritonealne šupljine (retroperitoneum). Imaju masu oko 150g i veličinu stisnute šake. Na medijalnom kraju je hilus za ulazak i izlazak krvnih žila. Na presjeku bubrega vidi se kora i srž sa 8-10 piramida, čija se baza nalazi na granici kore i srži, a vrh (papila) gleda u pelvis renalis (nakapnica). Calices minores skupljaju mokraću iz papila i ulijevaju se u calices majores. Svi sadrže kontraktilne elemente za potiskivanje mokraće prema mokraćnom mjehuru. Protok kroz bubrege iznosi 22% SMV-a ili 1100 ml/min. Bubrežna arterija ulazi kroz hilus u bubrege tvoreći interlobarne, arkuantne, interlobularne arterije i aferentnu arteriolu koja se nastavlja u glomerul tvoreći glomerularne kapilare. Iz glomerula izlazi eferentna arteriola koja tvori mrežu peritubilarnih kapilara. Bubrezi su po tome jedinstveni jer imaju dvije mreže kapilara. Te dvije mreže su spojene serijski i odvojene eferentnom arteriolom koja regulira hidrostatski tlak u obe mreže. Visok hidrostatski tlak u glomerularnim kapilarama (8 kPa) omogućuje brzu filtraciju, dok niski hidrostatski tlak (1,7 kPa) u peritubularnim kapilarama omogućuje brzu reapsorpciju. Peritubularne kapilare se nastavljaju na venski sustav koji tvori interlobularne, arkuantne i interlobarne vene, te završnu bubrežnu venu. Bubreg ima oko milijun nefrona i svaki može samostalno stvarati mokraću. Oni se ne mogu regenerirati, a nakon 40. godine se njihov udio smanjuje svakih 10 godina za 10%. Nefron se sastoji od kapilarnog spleta (glomerul) koji je uronjen u Bowmannovu čahuru i međusobno anastomoziraju.. Glomerul je obložen epitelnim stanicama i u njima je visok hidrostatski tlak. Filtrat iz krvi najprije odlazi u Bowmannovu čahuru i zatim u proksimalni kanalić (nalazi se u kori) koji se dalje nastavlja na Henleovu petlju. Petlja se sastoji od tankog silaznog kraka (tanki segment Henleove petlje) i debelog uzlaznog kraka (debeli segment). Uzlazni krak se nastavlja u koru (tu ima jedno zadebljanje na stjenci – macula denza) i u distalni kanalić. Zatim slijedi spojni kanalić i kortikalni kanalić koje se nastavlja u kortikalnu sabirnu cijev. Na kraju slijedi medularna sabirna cijev koja izlazi kroz bubrežnu papilu. Svaki bubreg ima oko 250 vrlo velikih sabirnih cijevi (Bellinijeve cijevi), svaka skuplja mokraću iz približno 4.000 nefrona. U bubregu postoje dvije vrste nefrona. **Kortikalni nefroni** se nalaze više u kori i imaju kratke henleove petlje koje samo djelomično ulaze u srž. **Junkstamedularni nefroni** su smješteni duboko u kori na granici sa srži i imaju duge petlje koje se mogu protezati skoro do papila. Kortikalni imaju obilat splet peritubularnih kapilara oko tubularnog sustava. Junkstamedularni imaju duge eferentne arteriole koje idu sve do vanjskog dijela srži i ondje se granaju u specijalizirane kapilare nazvane vaza recta. Protežu se duboko u srž, prianjaju uz petlju i zajedno s njima vraćaju u koru. **Mokrenje** je proces pražnjenja mokraćnog mjehura. Kada se stjenka mjehura istegne do jednog praga, stvara se impuls koji uzrokuje pražnjenje mjehura, a ako do tog ne dođe, stvara se želja za mokrenjem. Mišić u mokraćnom mjehuru je **m. detrusor** i svi njegovi dijelovi se kontrahiraju istodobno, te povisuju tlak na 5-8 kPa. Na samom mokraćnom mjehuru razlikujemo tijelo i vrat, koji je ljevkasti nastavak i povezuje tijelo s uretrom. Na stražnjem dijelu stjenke iznad vrata nalazi se trigonum, koji, za razliku od naborane stjenke mjehura, ima glatku stjenku. Na donjem dijelu se nalazi tzv. stražnja uretra, a na gornjim kutovima otvara se mokraćovod. M. detrusor zajedno sa elastični tkivom na vratu mjehura stvara **unutarnji sfinkter**, čiji prirodni tonus ne dopušta ulazak urinu u vrat mjehura dok se tlak u mjehuru ne povisi dovoljno. **Vanjski sfinkter**, koji je pod utjecajem naše volje, nalazi se na mjestu prolaska uretre kroz urogenitalnu dijafragmu.

Mokraća koja izlazi iz mokraćovoda je istog sastava kao i ona u bubrežnim vrčevima. Mokraća vrčeve rasteže i tako se stvara peristaltički val koji potiskuje mokraću u mjehur. Mokraćovod ulazi koso kroz detruzorski mišić i on svojim tonusom sprječava vraćanje mokraće u mokraćovode kada je mjehur napunjen ili kontrahiran. Peristaltički valovi koji se javljaju u mokraćovodu povisuju u njemu tlak i otvaraju prolaz kroz detruzorski mišić.

Parasimpatikus povećava peristaltiku, dok ju simpatikus koči. Ako se mokraća iz mjehura zbog nekog patološkog razloka vraća u mokraćovod, to se onda naziva **vezikoureteralni refluks**. Ako se začepi mokraćovod iz jednog bubrega zbog kamenca ili drugog razloga, onda dolazi do **ureterorenalnog refleksa**, što smanjuje protok mokraće kroz začepljeni mokraćovod (arteriola se u tom bubregu stišću i tako smanjuju količinu mokraće koja se luči iz tog bubrega). Kada je mjehur prazan u njemu je tlak 0 kPa, a kada se napuni sa 30-50 mL tlak se povisi na 0,5 – 1,0 kPa. Zbog vlastitog tonusa stjenke mjehura tlak se i sa volumenom 200-300 mL održava u tom rasponu, a tek volumen veći od 300-400 mL izaziva veće promjene tlaka. Pri punjenju mjehura se pojavljuju superponirane kontrakcije mokrenja → **mikturicijski valovi**, koje uzrokuje refleks mokrenja. Što se više puni, to se stjenka više širi i receptori više podražuju (pogotovo oni u stražnjem dijelu uretre). Signali se prenose pelvičnim živcem u sakralne dijelove kralježničke moždine i vračaju parasimpatičkim živcima. Kada je mjehur malo napunjen, kontrakcije nakon nekog vremena jenjavaju. Započeti refleks se automatski sve više pojačava jer svaka kontrakcija uzrokuje jaču aktivaciju receptora za istezanje, sve dok mjehur ne postigne jak stupanj kontrakcije. Refleks se nakon par minuta počinje zamarati i regeneracijski ciklus mokrenja prestaje i mjehur se opusti. Refleks mokrenja s sastoji od brzog i naglog povišenja tlaka, od razdoblja u kojem se tlak održava stalnim i od vračanja tlaka na normalne vrijednosti. Kada refleks za mokrenjem postane dovoljno jak, pobuđuje se dodatni refleks preko pudendalnih živaca u vanjski sfinkter i inhibiraju ga. Kada inhibicijski signali nadvladaju voljne kontrakcijske signale iz mozga, nastupa mokrenje. Centri u mozgu mogu potisnuti ili olakšati refleks mokrenja preko snažnog fascilitacijskog i inhibicijskog centra u ponsu i preko centara u kori velikog mozga, koji djeluju uglavnom inhibicijski, a ponekad i ekscitacijski. Ti centri održavaju refleks mokrenja inhibiranim i sprječavaju mokrenjem toničnom kontrakcijom vanjskog sfinktera, a kortikalni centri mogu fascilitirati sakralne centre i pobuditi refleks mokrenja uz inhibiciju vanjskog sfinktera. Nakon voljnog mokrenja u mjehuru rijetko ostane 5-10 mL urina.

Veličina bubrežnog izlučivanja ovisi o glomerularnoj filtraciji, reapsorpciji u krv i sekreciji iz peritubularnih kapilara u kanaliće. Stvaranje mokraće započinje kada se tvar iz glomerula filtrira u Bowmannovu čahuru (skoro sve osim bjelančevina). Taj filtrat ima gotovo isti sastav kao plazma, ali se njen sastav mijenja u kanalićima jer se voda i određene tvari reapsorbiraju natrag u krv.



1+4 – otpadni proizvodi organizma kao kreatin, urea, urati i mokraćna kiselina

1+2+4 – djelomična reapsorpcija elektrolita (Na i Cl ioni, hidrogenkarbonati)

1+2 – potpuna reapsorpcija aminokiselina i glukoze natrag u krv

1+3+4 – organske kiseline i lužine, lijekovi

1,2,3 i 4 nadziru se prema potrebama tijela

Za većinu tvari je filtracija i reapsorpcija velika u odnosu na ekskreciju i male prilagodbe mogu uzrokovati velike promjene u ekskreciji tvari. Kada bi se MGF povećala za 10%, volumen mokraće bi se povećao 13x, no u većini slučaja se reapsorpcija uskladi s filtracijom.
MGF je **minutna glomerularna filtracija** i ona pruža dvije velike prednosti. Omogućuje brzo uklanjane otpadnih tvari (zato se i neki elektroliti i bitne tvari najprije filtriraju, a onda apsorbiraju) i omogućuje da se sve tjelesne tekućine filtriraju više puta na dan (3L plazme / 180L/min → 60x).
Stvaranje mokraće započinje filtriranjem krvi iz glomerula u Bowmannovu čahuru. Glomerularni kapilari, kao i svi ostali u tijelu, su nepropusni za proteine i eritrocite. Neke niskomolekularne tvari se ne filtriraju jer su vezani za plazmatske bjelančevine (masne kiseline i kalcij). MFG određuje ravnotežu između koloidno osmotskog tlaka i hidrostatskog tlaka koji djeluju na kapilarnu membranu, filtracijski koeficijent koji je jednak umnošku propusnosti i filtracijskoj površini. MGF iznosi 125mL ili 180L na dan. Udio bubrežnog protoka plazme koji se filtrira (**filtracijska frakcija**) iznosi 0,2 tj. filtrira se 20% plazme.
Stjenka glomerularnih kapilara ima 3 sloja, a to su endotel, bazalna membrana i vanjski epitel od podocita. Iako ima 3 sloja kroz te kapilare se i dalje filtrira više tvari, nego kroz ostale kapilare koje imaju 2 sloja. Endotel ima fenestre koje su velike, ali negativno nabijene i tako sprječavaju prolazak bjelančevinama. Bazalna membrana sadrži kolagena vlakna i proteoglikane između kojih postoje veliki prostori, ali su proteoglikani negativno nabijeni i također sprječavaju prolazak bjelančevinama. Epitelne stanice čine neprekinuti vanjski sloj i imaju nožice (zato se i zovu podocite) između kojih su pukotinske pore. Epitelne stanice su također negativno nabijene. Stjenka glomerularnih kapilara je mnogo deblja od ostalih, ali filtrira više od ostalih. Filtrabilnost 1,0 znači da se tvar filtrira jednakom brzinom kao i voda. Što se molekulska masa približava onoj albumina, ona se sve slabije filtrira. Veličina filtracije ovisi o hidrostatskom tlaku i koloidno osmotskom tlaku membranu, te o filtracijskom koeficijentu. Hidrostatski tlak u kapilarama pogoduje filtraciji, dok u Bowmannovoj čahuri ne pogoduje filtraciji. Koloidno osmotski tlak u kapilarama ne pogoduje filtraciji, dok u Bowmannovoj čahuri pogoduje (ali je taj tlak vrlo malen, pa se on zanemaruje).

	Filtrabilnost
H_2O	1,0
Na	1,0
Glc	1,0
Inulin	1,0
Mioglobin	0,75
Albumin	0,005

Hidrostatski tlak je važan mehanizam fiziološke regulacije MGF-a, a na njega utječe arterijski tlak i otpor u aferentnim i eferentnim arteriolama. Porast **arterijskog tlaka** nastoji povećati hidrostatski tlak, ali zbog autoregulacijskih mehanizama to toga ne dolazi. Konstrikcija **aferentnih arteriola** povećava u njima otpor i smanjuje se hidrostatski tlak u kapilarama glomerula i MGF pada. Njihova dilatacija uzrokuje porast MGF-a. Blaga konstrikcija **eferentnih arteriola** blago poveća MGF jer se protok usporava i raste hidrostatski tlak. Jača konstrikcija (3x veći otpor) eferentnih arteriola smanjuje MGF jer se zbog velikog otpora u njima i sporog protoka nakupljaju proteini zbog veće filtracijske frakcije i vežu s ionima (Donnanov učinak) i raste koloidno osmotski tlak, koji nadmašuje povećani hidrostatski tlak. Protok krvi kroz bubrege iznosi oko 1100mL/min, što je 22% ukupnog protoka. Bubrezi čine 0,4% ukupne tjelesne mase, što ukazuje na to da bubrezi imaju ogroman protok krvi da bi mogli održavati veliki MFG. Potrošnja kisika u bubrezima ovisi o reapsorpciji Na u kanalićima, a to pak ovisi o MGF-u. Ako se zaustavi filtracija potpuno, prestaje u bubrežna reapsorpcija Na i potrošnja kisika se smanji na ¼. Kisik se tad uglavnom troši za održavanje osnovnog metabolizma bubrega.

Tlak u bubrežnoj arteriji je sličan sistemskom tlaku, dok je u bubrežnoj veni oko 0,4-0,5 kPa. Vaskularni otpor čini zbroj otpora u arterijama, arteriolama, kapilarama i venama. Najveći vaskularni otpor čine interlobularne arterije, aferentne i eferentne arteriole. Oni su pod nadzorom simpatikusa, hormona i samih bubrega. U rasponu arterijskih tlakova od 10-20 kPa mogu MGF održavati stalnim, a to se zove autoregulacija. Protok kroz koru bubrega iznosi 98-99%, a ostatak je u srži putem specijaliziranih žila oko Henleovih petlji koje se zovu vaza recta. Hidrostatski tlak i koloidno osmotski tlak u glomerularnim kapilarama određuju MGF, a promjenjivi su i podložni fiziološkoj kontroli. Pod utjecajem su simpatikusa, hormona i autakoida (vazoaktivne tvari koje djeluju lokalno, a luče ih kanalići u bubrezima), te mehanizmima povratne sprege. Simpatikus inervira gotovo sve krvne žile u bubregu, a pogotovo aferentne i eferentne arteriole. Slabo ili umjereno podraživanje simpatikusa (primjer za to je podraživanje baroreceptora koji se aktiviraju nakon sniženja arterijskog tlaka) nema utjecaja na MGF, ali je on ipak najvažniji u smanjenju MGF pri teškim bolestima. Simpatički živci djeluju na MGF pri ishemiji mozga ili kod teškog krvarenja.

Noradrenalin i adrenalin se luče u srži nadbubrežne žlijezde i oni stišću aferentne i eferentne arteriole i tako smanjuju MGF. Oni su pod utjecajem simpatikusa, pa oni slabo utječu na bubrežni hemodinamiku, osim pri teškom krvarenju.

Endotelin je jaki vazokonstriktor koji se luči u oštećenim vaskularnim tkivima u endotelu (u bubrezima i na drugim dijelovima tijela). Njegov način djelovanja nije potpuno razjašnjen, ali sudjeluje u homeostazi i njegova razina je povišena pri nekim bolestima kao što su toksemija, uremija i zastajanje bubrega i vjerojatno smanjuje MGF.

Angiotenzin II je moćni vazokonstriktor koji je cirkulirajući hormon, a i autakoid (luči se u bubrezima, ali i u periferiji). On prvenstveno stišće eferentne arteriole i time povećava bubrežni hidrostatski tlak, održava MGF (ne dopušta da se smanji MGF zbog smanjenog volumena i tlaka krvi) i povećava reapsorpcija Na i vode. Taj hormon djeluje pri niskom tlaku, smanjenju volumena krvi i pri uzimanju hrane sa malo Na. Sve krvne žile u bubregu imaju receptor za angiotenzin II, no on ne djeluje na aferentne arteriole jer se u njima luče vazodilatacijske tvari poput NO i prostaglandina.

Endotelni dušikov oksid je autakoid koji se luči u svim žilnim tkivima i smanjuje otpor u bubregu i omogućuje normalno izlučivanje natrija i vode. Lijekovi koji koče proizvodnju dušikovog oksida mogu uzrokovati visok tlak i smanjen MGF. Od ostalih vazodilatatora treba spomenuti **prostaglandine** (PGE_2 i PGI_2) i **bradikinin** koji ublažavaju utjecaj angiotenzina II i simpatikusa, pogotovo na aferentnim arteriolama, te sprječavaju prekomjerno smanjenje MGF i bubrežnog protoka. Aspirin koči sintezu prostaglandina.

Autoregulacija u tkivima osigurava stalan protok krvi, dotok hranjivih tvari i kisika i odstranjivanje štetnih produkata. U Bubrezima autoregulacija ima ulogu odražavanja MGF-a stalnim, bez obzira na sistemske utjecaje. Normalna glomerularna filtracija iznosi 180L/dan, a reapsorpcija 178,5L/dan, a volumen mokraće 1,5L/dan. Kad ne bi bilo autoregulacije onda bi povećanje arterijskog tlaka od 25% povećalo i filtraciju za 25%, pa bi se volumen mokraće povećao 30 puta. Autoregulacija u tom slučaju sprječava povećanje MGF, a mehanizam **glomerulotubularne ravnoteže** povećava reapsorpciju, ako se poveća filtracija. Kolebanje arterijskog tlaka sa 10 na 20 kPa, mijenja MGF samo 10%. Postoji mehanizam povratne sprege koji koncentraciju Na razini **makule denze** u distalnom kanaliću povezuje sa kontrolom otpora u bubrežnim arterijama. Taj mehanizam osigurava razmjernu nepromijenjenu dopremu Na u distalne kanaliće i osigurava neprimjereno kolebanje bubrežnog izlučivanja. Povratna sprega usporedno regulira i bubrežni protok i MGF. Mehanizam tubuloglomerularne povratne sprege ima dvije komponente, a to je mehanizam povratne sprege aferentnom i eferentnom arteriolom (oni ovise o anatomskom ustrojstvu junkstaglomerularnog kompleksa). **Junkstaglomerularni kompleks** se sastoji od makule denze i od junkstaglomerularnih stanica koje oblažu aferentne i eferentne arteriole. Makula

denza je skupina specijaliziranih stanica koje su u tijesnom dodiru sa arteriolama. Stanice posjeduju Golgijeve aparate usmjerene prema arteriolama, pa vjerojatno nešto secerniraju. Makula denza zamjećuje promjenu volumena tekućine koja dospije u distalni kanalić. Smanjenje MGF-a usporava protok kroz henleovu petlju, pa se više Na reapsorbira u uzlaznom kraku petlje i manja je količina Na koja dospije u razinu makule. Makula zatim pomoću još neobjašnjenih signala smanjuje otpor u aferentnim arteriolama i tako povećava hidrostatski tlak i vraća MGF na normalu. Makula također utječe na lučenje renina koji stvara Angiotenzin II. On utječe na konstrikciju eferentnih arteriola i također povećava hidrostatski tlak i vraća MGF na normalu.
Miogeni mehanizam također održava protok i MGF stalnim. Kada se povisi arterijski tlak, stjenke krvnih žila se prošire i u njih ulazi Ca što dovodi do kontrakcije. Ovaj mehanizam ne može izravno zamijetiti promjene u protoku i MGF, te vjerojatno ma ulogu u zaštiti bubrega od previsokog arterijskog tlaka. Veliki unos proteina povećava količinu aminokiselina u krvi, koje se reapsorbiraju u proksimalnim kanalićima zajedno sa natrijem. Do makule denze dospijeva manje natrija i aktivira se mehanizam povratne sprege i dolazi do povećanja MGF-a. MGF i protok se povećaju 20-30% nakon 1-2sata od unosa visokoproteinskog obroka. Ista stvar se događa kod prekomjerne glukoze u krvi, koja se također reapsorbira s natrijem. Otrovanjem teškim metalima razara se proksimalni kanalić, te veća količina NaCl dolazi do makule denze i aktivira se mehanizam smanjenja MGF-a preko makule denze.

Filtrat prolazi prvo proksimalnim kanalićem, Henleovom petljom, distalnim kanalićem, sabirni kanalić i na kraju u sabirnu cijev. Krajnji sastav mokraće je rezultat glomerularne filtracije, tubularne reapsorpcije i sekrecije. Bubrezi neke tvari slobodno filtriraju, a zatim reapsorbiraju. Veličina filtracije je jednaka umnošku glomerularne filtracije i koncentraciji u plazmi. Za neke tvari (glukoza, aminokiseline) je filtracija jednaka apsorpciji, pa je ekskrecija gotovo jednaka ništici. Ako se reapsorpcija smanji za 10%, volumen mokraće se može povećati 13 puta. To se ne događa jer su filtracija i reapsorpcija primjerene jedna drugoj. Filtracija nije selektivna, pa se filtrira gotovo sve osim plazmatskih bjelančevina i tvari vezanih za njih. Reapsorpcija je više selektivna i njom se npr. potpuno apsorbiraju glukoza i aminokiseline, a ureja i kreatinin gotovo uopće ne. Reapsorpcija nekih tvari ovisi o potrebama organizma (ioni Na, kloridi i hidrogenkarbonati). Da bi se neka tvar reapsorbirala, ona se najprije treba kroz tubularne epitelne membrane prenijeti u međustaničnu tekućinu, a zatim kroz peritubularnu membranu prenijeti u krv. Prolaz kroz tubularni epitel odvija se pasivnim ili aktivnim prijenosom kroz tubularne membrane u međustaničnu tekućinu. Voda i otopljene tvari idu transcelularno ili paracelularno. Zatim iz međustanične tekućine odlaze u krv **ultrafiltracijom** (pasivni proces), a ona je rezultat hidrostatskih i koloidno osmotskih sila. Peritubularne kapilare su poput venskih krajeva kapilara jer u njima postoji neto eapsorpcijska sila koja vuče tekućinu i otopljene tvari iz intersticija u krv. Voda prolazi membranu osmozom. Kao primarni aktivni transporter djeluje **Na/K-ATPazna crpka** koja je aktivna u gotovo svim dijelovima tubula i prebacuje natrij iz stanice u intersticij, a kalij iz intersticija u stanicu na bazolateralnoj strani. Posljedica je mala koncentracija natrija i velika koncentracija kalija u stanici, te stvaranje negativnosti od -70mV. Zbog koncentracijskog gradijenta i negativnosti unutar stanice, pozitivni natrijevi ioni ulaze u stanicu kroz luminalnu (apikalnu) stranu iz tubula. Dodatna prilagodba u proksimalnim kanalićima za prijenos natrija je četkasta prevlaka, koja povećava reapsorpcijsku površinu 20x i proteini za vezanje natrija, koji djeluju kao transporteri (olakšana difuzija) i omogućuju sekundarno aktivni prijenos glukoze i aminokiselina. Sekundarno aktivnim transportom prenosi se glukoza i aminokiseline, pri čemu se koristi energija oslobođena istodobnom olakšanom difuzijom neke druge tvari prenošene niz elektrokemijski gradijent. U proksimalnim kanalićima postoje proteini koji vežu 1 natrij i 1 aminokiselinu/glukozu. Glukoza i aminokiseline iz stanice izlaze zbog

koncentracijskog gradijenta jer ih ima manje u intersticiju nego u stanici, a također postoje i specifični prijenosni proteini. Glukoza se u proksimalnim kanalićima prenosi sekundarno aktivno, u intersticij pasivno olakšano, a u peritubularne kapilare pasivnim prijenosom zajedničkim tokom s otapalom. Stanice bubrežnih kanalića spojeni su čvrstim spojevima i tvari se mogu prenositi transcelularno (kroz stanicu) ili paracelularno (između stanica kroz čvrste spojeve). Natrij ide oba načina, ali najviše ipak transcelularno. Voda, koja za sobom povlači K, Mg i Cl ione, kreće se paracelularno. U kanaliće se i određene tvari secerniraju sekundarno aktivnim transportom uglavnom kontratransportom s natrijevim ionima. Primjer za to je **Na/H-izmjenjivač**, koji ubacuje H ione u lumen tubula, a Na ioni ulaze u stanicu. Aktivnim prijenosom **pinocitoze** se neki proteini uvlače u stanicu na četkastoj prevlaci, razgrađuju na aminokiseline i dalje putuju kroz bazolateralnu membranu. Za svaku tvar koja se prenosi postoji prijenosni maksimum → **tubularno opterećenje**. Prevelika koncentracija glukoze zbog velikog MGF ili plazmatske koncentracija dovodi do zasićenja proteinskih nosača, te se u urinu nalaze veće količine glukoze. Prijenosni maksimum za glukozu je 2,1 mmol/min. Glukoza se pojavljuje u urinu kada koncentracijski dosegne određeni prag (1,4mmol/min), koji ne mora iznositi 2,1mmol/min jer svi nefroni ne reapsorbiraju glukozu jednako. U zdravog čovjeka glukoza nikad ne dosegne takvu koncentraciju da se pojavljuje u urinu. Za tvari koje se kreću pasivno kroz membranu ne postoji prijenosni maksimum. Njihov prijenos ovisi o koncentracijskom gradijenti, propusnosti membrani i o vremenu zadržavanja otapala u kanaliću tj. o brzini tubularnog protoka. Takav prijenos je **prijenos ovisan o gradijentu i vremenu**. Neke vrste aktivnog prijenosa imaju također takve karakteristike kao npr. reapsorpcija Na u proksimalnim kanalićima. Tu se također ne pojavljuje prijenosni maksimum jer je prijenosna moć Na/K-ATPazne crpke mnogo veća od stvarne veličine reapsorpcije natrija jer dio natrija se vraća kroz čvrsta spojišta u lumen tubula. Količina povratnog natrija ovisi o propusnosti čvrstih spojeva i o silama u bubrežnom intersticiju. Veličina reapsorpcije natrija u proksimalnim kanalićima, koja ima karakteristike prijenosa ovisnom o gradijentu i vremenu, ovisi o koncentraciji natrija u kanaliću i o brzini protoka (manja brzina protoka → veća reapsorpcija). U distalnim kanalićima prijenos natrija ima svoj prijenosni maksimum i ovisan je o aldosteronu. Proksimalni su kanalići jako propusni za vodu, koja osmozom prolazi kroz stanicu i čvrsta spojišta i za sobom povlači i male ione → **povlačenjem otapalom**. Propusnost za ione je samo malo manja od propusnosti za vodu. Od Henleove petlje, pa sve do sabirnih kanalića, propusnost za vodu je manja jer su čvrsti spojevi manje propusni i manja je reapsorpcijska površina. Reapsorpcija kloridnih iona čvrsto je spregnuta s aktivnom reapsorpcijom natrijevih iona preko **električnog potencijala** (natrij odvodi pozitivne naboje i lumen postaje negativno nabijen u odnosu na intersticij što uzrokuje njegovu pasivnu paracelularnu difuziju) i **kloridnog koncentracijskog gradijenta** (voda odlazeći osmozom u stanicu koncentrira kloridne ione u lumenu). Kloridni ioni se reapsorbiraju i **kotransportom s natrijem**. Urea slijedi isti mehanizam reapsorpcije kao i natrij (koncentriranje zbog osmoze vode), no propusnost za nju je mnogo manja i samo se 50% reapsorbira. U medularnim sabirnim cjevčicama postoje i proteinski nosači za ureu. Kreatinin ima veću molekulu od uree i gotovo se uopće ne reapsorbira. Filtrat prije nego što dospije u henleovu petlju, najprije se iz njega u proksimalnom kanaliću reapsorbira 65% Na i vode i nešto manje klorida. Za veliku reapsorpcijsku moć proksimalnih kanalića odgovorne su posebne epitelne stanice. Te stanice imaju veliki metabolizam i mnogo mitohondrija, što je potpora aktivnom prijenosu. Također imaju četkastu prevlaku na luminalnoj (apikalnoj) strani membrane i obilati labirint bazalnih i međustaničnih membrana koje povećavaju reapsorpcijsku površinu. Ta velika površina ima proteinske nosače koje kotransportom prenose Na zajedno sa glukozom, aminokiselinama i brojnim organskim hranjivim tvarima. Ostatak Na se prenosi kontratransportom, pri čemu se izbacuju H ioni. Na/K – ATPazna crpka je glavni put kojim se prenose Na,K i Cl ioni. U **prvoj polovici** proksimalnog kanalića se Na

prenosi zajedno sa Glukozom, hidrogenkarbonatom , aminokiselinama i drugim organskim ionima, dok u **drugoj polovici** sa kloridnim ionima jer ponestane glukoze i aminokiselina. U drugoj polovici se povećava koncentracija kloridnih iona, pa oni difundiraju iz lumena. Uzduž proksimalnog kanalića se koncentracija Na ne smanjuje, jer reapsorpcija vode drži ˝tok˝sa Na. Koncentracija organskih molekula i štetnih tvari (kreatinin) se povećava uzduž kanalića. Osmolarnost također ostaje ne promijenjena. Proksimalni kanalić je važan i za sekreciju jer se u njega luče organske kiseline, baze, vodikovi ioni i štetne tvari (žučne soli, oksalat, urati, katekolamini i štetni produkti lijekova) sa slabom mogućnosti njihove ponovne reapsorpcije. **PAH** (para-aminohipurna kiselina) se koristi kao mjerilo bubrežnog protoka plazme jer se 90% tog spoja ukloni.

Henleovu petlju čine tri segmenta, a to su tanki silazni i ulazni krak i debeli uzlazni krak. Tanki segmenti nemaju debelu membranu i sadrže malo mitohondrija i imaju minimalnu razinu metaboličke djelatnosti. Tanki silazni je veoma propustan za vodu, dok ostali nisu. 20% vode se reapsorbira u henleovoj petlji, a od toga gotovo sve u silaznom kraku. U tom dijelu se događa slobodna difuzija gotovo svih tvari, pa tako i Na i ureje. Debeli dio počinje negdje na polovici uzlaznog kraka. On je metabolički vrlo djelatan i u njemu se aktivno crpi Na,K i Cl ioni (25%), te još neki ioni (hidrogenkarbonatni ioni i magnezij). Reapsorpcijska moć tankog uzlaznog kraka je mnogo manja, a tanki silazni krak ne reapsorbira ni jedan od navedenih iona. U debelim dijelovima postoje kao i u proksimalnom kanaliću Na/K-ATPazne crpke koja održavaju nisku koncentraciju unutarstaničnog Na. Kretanje Na kroz luminalnu membranu u debelom uzlaznom kraku posredovano je poglavito jednim kontransporterom koji prebacuje 1 Na, 2 Cl i 1 K. U debelom uzlaznom kraku postoji paracelularni prijenos Mg, Ca, K i Na iona jer je naboj u lumenu stanica malo pozitivan u odnosu na intersticij. Kotransport 1Na, 2Cl i 1K prenosi jednaku količinu kationa i aniona u stanicu, ali zbog blage difuzije K natrag u lumen, u lumenu nastaje pozitivan naboj od +8mV. Taj pozitivan naboj djeluje na Mg i Ca tako da i oni paracelularno difundiraju u stanicu. U luminalnoj membrani debelog uzlaznog kraka postoji i **kontratransport Na/H** kojim se Na ubacuje u stanicu, a H luči u lumen. Taj segment je gotovo nepropustan za vodu, pa mokraća na putu prema distalnom kanaliću postaje sve razrijeđenija. **Distalni kanalić** se nastavlja nakon henleove petlje i njegov početni dio pripada junkstaglomerularnom kompleksu (nadzor filtracije i protoka). Nakon toga slijedi druga polovica početnog dijela koja dosta vijuga i reapsorpcijski je slična debelom kraku Henleove petlje. Taj dio pohlepno reapsorbira ione, a gotovo uopće ne vodu. Dakle taj tubularni dio dodatno razrjeđuje mokraću, pa se zove dilucijski segment. Oko 5% filtriranog Na se reapsorbira u tom segmentu. **Na/Cl kotransport** prebacuje NaCl iz lumena u stanicu, a Na/K-ATPazna crpka prenosi Na iz stanice kroz bazolateralnu membranu. Klorid difundira kroz kloridne kanale u bazolateralnoj membrani. Druga polovica distalnog kanalića i susjedna kortikalna cijev imaju slične uloge. Sastoje se od dvije vrste stanica, a to su **glavne stanice i umetnute** (interkalirane). Glavne stanice apsorbiraju Na i vodu, a luče u lumen K ione. Umetnute Stanice apsorbiraju K i hidrogenkarbonatne iona, a luče u lumen H ione. Glavne stanice pomoću Na/K-ATPazne crpke u bazolateralnoj membrani reapsorbiraju Na i luče K. Ta crpka održava koncentraciju Na unutar stanice malom i zato pogoduje difuziji Na u stanicu. K se u tubularni lumen secernira u dva koraka. K pomoću ATPazne crpke ulazi u stanicu jer ta crpka održava njegovu veliku koncentraciju u stanici. Zatim niz svoj koncentracijski gradijent difundira u tubularni lumen. Antagonisti aldosterona se natječu sa aldosteronom za receptorsko mjesto na glavnim stanicama. Blokatori Na inhibiraju ulazak Na u natrijske kanale na luminalnoj membrani i time smanjuju količinu Na koji se može prebaciti preko bazolateralne membrane. Zbog toga se smanjuje i sekrecija K u tubule. Umetnute stanice secerniraju H ione pomoću **H-ATPazne crpke**. U tim stanicama se H proizvodi pomoću karboanhidraze koja iz vode i

ugljičnog dioksida stvara ugljičnu kiselinu (koja disocira na H ione). Za svaki secernirani H ion se može jedan hidrogenkarbonatni ion i K ion apsorbirati kroz bazolateralnu membranu. Tubularne membrane završnog distalnog kanalića i sabirne cijevi su nepropusne za ureju, pa količina te tvari koja dospije u navedene segmente će se na kraju i izlučiti mokraćom. Ti segmenti apsorbiraju Na i luče K u lumen pod nadzorom aldosterona i drugih čimbenika (koncentracija K iona u tjelesnim tekućinama). Pohlepno secerniraju H ione nasuprot visokim koncentracijskim gradijentu (1:1000) pomoću H-ATPazne crpke. Propusnost tih segmenata za vodu je pod nadzorom ADH. **Medularna cijev** apsorbira 10% filtrirane vode. Epitelne stanice su kubične, glatke i sa malo mitohondrija. Propusnost za vodu ovisi o ADH, može apsorbirati ureju preko posebnih nosača i secernirati H ione. Ona zajedno sa kortikalnom sabirnom cijevi sudjeluje u acidobaznoj ravnoteži. Također reapsorbira Na, Cl i hidrogenkarbonatne ione.

Bubrežna hemodinamika ima utjecaja na hidrostatski i koloidno-osmotski tlak u peritubularnim kapilarama. Rastom arterijskog tlaka raste i hidrostatski tlak u peritubularnim kapilarama, što smanjuje reapsorpciju. Autoregualcijskim mehanizmima povećanjem otpora u aferentnoj ili eferentnoj arterioli (raste hidrostatski tlak u kapilarama glomerula) hidrostatski tlak se smanjuje. Povećanje plazmatskih proteina u sistemnoj krvi povećava i koloidno-osmotski talk u peritubularnim kapilarama, što pospješuje reapsorpciju. Porastom filtracijske frakcije raste koncentracija proteina u plazmi. Filtracijska frakcija raste povećanjem MGF-a ili smanjenjem bubrežnog protoka plazme. Angiotenzin II povećava MGF i smanjuje BPP. Iako filtracijski koeficijent uglavnom ostaje stalan, teoretski njegovim povećanjem raste, a smanjenjem pada reapsorpcija. Aktivnom ili pasivnom difuzijom otopljenih tvari u intersticij dolazi i do povlačenja vode iz tubula. U koliko je reapsorpcija velika, smanjuje se hidrostatski tlak i raste koloidno osmotski tlak u intersticiju i svi oni odlaze i peritubularne kapilare, a njihov povratak kroz čvrste spojeve, koji su u proksimalnom kanaliću vrlo propusne za natrij, je neznatan. Ako je reapsorpcija slaba, hidrostatski intersticijski tlak je povišen i nastupa vraćanje vode i otopljenih tvari u tubule. Promjene koje pogoduju reapsorpciji u kapilare, pogoduju i reapsorpciji iz tubula u intersticiju (vrijedi i obratno).
Kolebanje arterijskog tlaka od 10-20 kPa nema preveliki učinak na MGF, a mala promjena koja se ipak dogodi povećava izlučivanje mokraće. Također zbog većeg arterijskog tlaka raste Hidrostatski tlak u peritubularnim kapilarama i u intersticiju, što dovodi do povratka natrija kroz čvrste spojeve iz intersticija u tubule. Smanjuje se proizvodnja angiotenzina II, što pridonosi smanjenoj reapsorpciji natrija.
Za selektivnu reapsorpciju ili ekskreciju zaslužni su hormoni:
Aldosteron je hormon glomerulozne zone kore nadbubrežne žlijezde i djeluje na Na/K-ATPaznu crpku u bazolateralnoj membrani završnog distalnog kanalića i sabirne cijevi. Povećava propusnost za natrij na luminalnoj strani. Hormon se luči pri povećanoj koncentraciji natrija u izvanstaničnoj tekućini i kada poraste koncentracija angiotenzina II.
Angiotenzin II pospješuje lučenje aldosterona, stišće eferentne arteriole (raste koloidno osmotski tlak u peritubularnim kapilarama zbog veće filtracije i koncentriranja proteine, te se smanjuje hidrostatski tlak u kapilarama) i pospješuje reapsorpciju natrija u proksimalnim kanalićima, distalnim, Henleovoj petlji i sabirnim cijevima djelujući na Na/K-ATPaznu crpku na bazolateralnoj, na Na/H-izmjenjivač na luminalnoj membrani (osobito u proksimalnim kanalićima) i na Na/HCO_3-kotransport u bazolateralnoj membrani. Angiotenzin II pospješuje zadržavanje natrij preko luminalne i bazolateralne membrane.
ADH povećava proizvodnju cAMP-a i aktivira protein kinaze vezujući se za V_2-receptore u završnim distalnim kanalićima i sabirno cijevi. Zatim se premještaju proteini nazvani **akvaporini-2** (AQP-2) na luminalnu stranu membrane i egzocitozom se stapaju s staničnom membranom stvarajući vodene kanale. Na bazolateralnoj membrani to čine AQP-3 i AQP-4, no vjeruje se da oni nisu pod utjecajem ADH.

ANP (atrijski natrijueretski peptid) koči reapsorpciju natrija i vode i stvaranje renina, osobito u sabirnim cijevima, a luče ga stanice atrija kao odgovor receptora na povećan plazmatski volumen pri npr. zatajivanju srca kada su srčani atriji jako istegnuti zbog smanjenog izbacivanja krvi.
Paratireoidni hormon povećava reapsorpciju Ca u distalnim kanalićima i možda u henleovoj petlji. On također koči reapsorpciju fosfata u proksimalnim kanalićima i pospješuje reapsorpciju magnezija u Henleovoj petlji.
Simpatikus može smanjiti već pri blagoj aktivaciji izlučivanje natrija i vode sa konstrikcijom bubrežnih arteriola smanjuje MGF zbog aktivacije alfa-adrenergičnih receptora na epitelnim stanicama bubrežnih kanalića. Simpatikus aktivira i proizvodnju renina.

Klirens je volumen plazme koji bubrezi očiste od neke tvari u jedinici vremena. Iako se niti jedna tvar ne može potpuno ukloniti, klirens služi kao procjena bubrežne funkcije (filtracija, reapsorpcija, sekrecija) i za određivanja veličine protoka krvi kroz bubrege. Ako je npr. u svakoj litri plazme prisutno 1 mmol neke tvari, a bubrezi izlučuju 1 mmol te tvari, onda se 1L plazme očisti od te tvari u minuti.
Inulin je tvar koja se slobodno filtrira poput vode, ne reapsorbira se, niti secernira, tako da je veličina izlučivanja jednaka veličini filtracije.

količina izlučene tvari/min = $C_t \times P_t = U_t \times V$

C_t – klirens
P_t – koncentracija u plazmi
U_t – koncentracija u urinu
V – protok urina

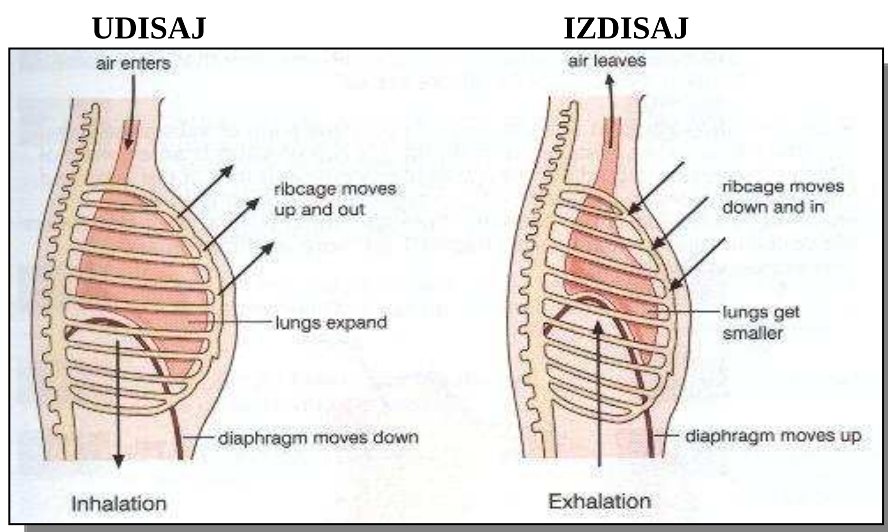
FIZIOLOGIJA RESPIRACIJE. PLUĆNA VENTILACIJA. REGULACIJA RESPIRACIJE

Funkcija respiracijskog sustava je:

1) Plućna ventilacija
2) Difuzija O_2 i CO_2 između alveola i tkiva
3) Prijenos O_2 i CO_2 krvlju i tjelesnim tekućinama
4) Regulacija respiracije

Glavni (i jedini pri normalnom mirnom disanju) respiracijski mišić je **dijafragma**. Pri mirnom disanju kontrakcija dijafragme je odgovorna za udisaj, dok je izdisaj pasivni proces koji nastaje jer pluća sadržavaju mnogo elastičnih vlakana.
Prilikom udisaj dijafragma se pomiče prema dolje, dok se rebra pomiču prema gore i van → povećava se volumen prsnoga koša. Prilikom izdisaja imamo obrnutu situaciju.

UDISAJ **IZDISAJ**



Pomoćni inspiratorni mišići:

- vanjski međurebreni mišići
- mm. Scaleni
- mm. Serrati anterior
- m. sternocleidomastoideus

Pomoćni ekspiratorni mišići:

- unutrašnji međurebreni mišići
- trbušni mišići

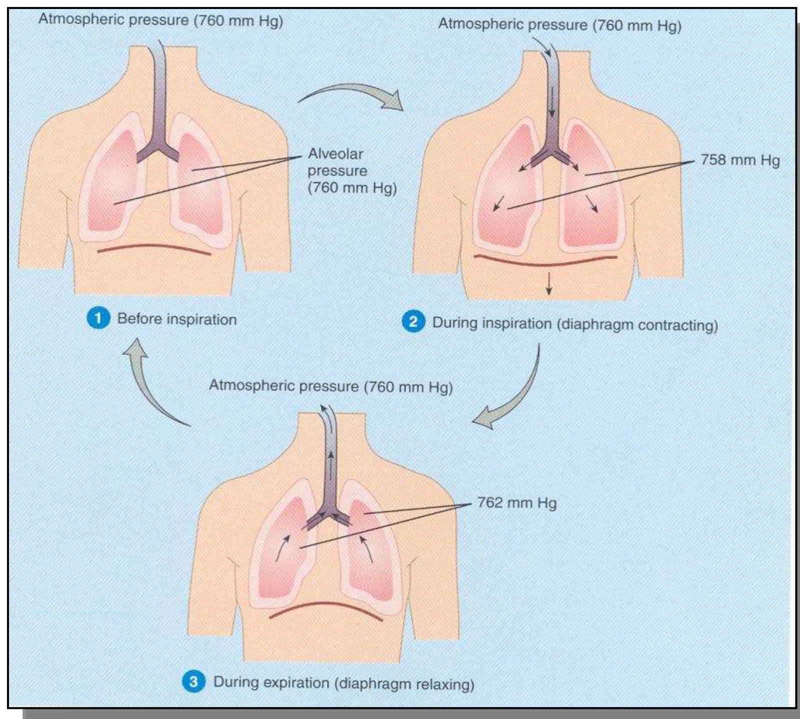
Osnovni cilj ventilacije je <u>*održavanje* optimalnog sastava alveolarnog zraka</u> kako bi se omogućila adekvatna izmjena plinova.
Jedan respiracijski ciklus sastoji se od **inspirija** (udisaja) i **ekspirija** (izdisaja).
Normalna frekvencija disanja je 12/minuti (12 respiracijskih ciklusa u 1 minuti).

Pluća su poput balona i da nema sile koja ih drži proširenima, potpuno bi se "ispuhala" → uloga negativnog pleuralnog tlaka

Pleuralni tlak – tlak u uskom prostoru između plućne pleure i pleure prsne stijenke. Iznosi od 0.5 – (- 0.75) kPa.
Alveolarni tlak – tlak unutar plućnih alveola (-0.1 – (+0.1 kPa)).

Transpulmonalni tlak = **pleuralni tlak – alveolarni tlak**

MEHANIZAM DISANJA



Plućna popustljivost **– veličina širenja pluća za svaku jedinicu porasta transpulmonalnog tlaka (0.2 L / 0.1 kPa)**
Elastične sile pluća:

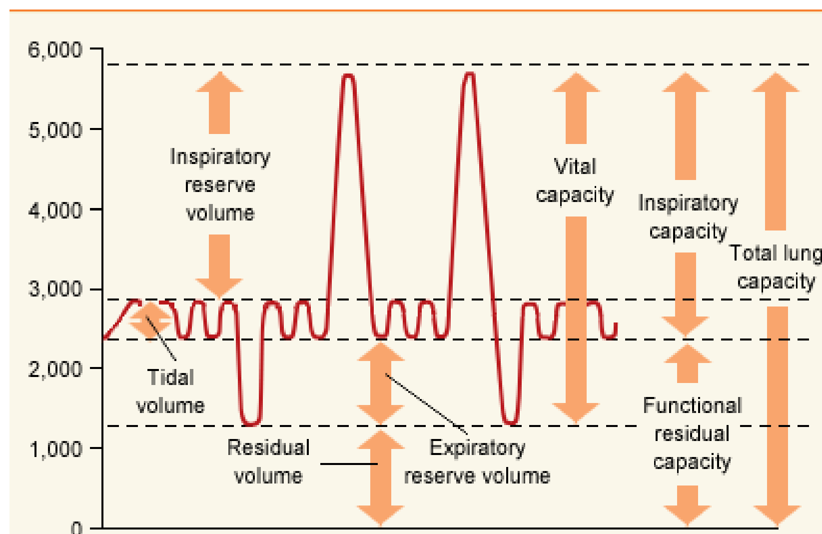
- elastične sile samog plućnog tkiva
- elastične sile uzrokovane površinskom napetošću tekućine koja oblaže unutarnje stijenke alveola – važnost surfaktanta (fosfolipidi, bjelančevine, ioni) – luče ga alveolarne stanice tipa II i on smanjuje površinsku napetost

PLUĆNI VOLUMENI I KAPACITETI – STATIČKI TESTOVI

Spirometrija – bilježenje volumena pri kretanju zraka u pluća i iz njih

PLUĆNI VOLUMENI	PLUĆNI KAPACITETI
Respiracijski volumen (500ml) Volumen zraka koji udahnemo i izdahnemo prilikom jednog normalnog respiracijskog ciklusa	**Inspiracijski kapacitet** (3600ml) TV+IRV
Inspiracijski rezervni volumen (3100ml) Volumen zraka koji možemo dodatno maksimalno udahnuti nakon normalnog udisaja	***Funkcionalni rezidualni kapacitet*** (2300ml) ERV+RV
Ekspiracijski rezervni volumen (1100 ml) Volumen zraka koji možemo dodatno maksimalno izdahnuti nakon normalnog udisaja	***Vitalni kapacitet*** (oko 4600ml) IRV+TV+ERV
Rezidualni volumen (1100ml) Volumen zraka koji ostaje u plućima i nakon maksimalnog izdisaja	***Ukupni kapacitet*** (oko 5800ml) IRV+TV+ERV+RV

Statički plućni testovi



Respiracijski minutni volumen – ukupna količina novog zraka koja svake minute ulazi u dišne puteve (= RV x frekvencija respiracije ~ 6L/min).

Alveolarna ventilacija – količina novog zraka u području respiracijskog sustava u kojem se odvija izmjena plinova (alveole, alveolarni sakuli, alveolarni duktusi i respiracijski bronhioli).

Mrtvi prostor – područje u respiracijskom sustavu u kojem se ne odvija izmjena pilinova – 150 ml. Razlikujemo anatomski i fiziološki mrtvi prostor.

Minutna alveolarna ventilacija

VA = frekvencija x (V_T – V_D) ~ 4200 ml/min

Tablica 28-1. PARCIJALNI TLAKOVI RESPIRACIJSKIH PLINOVA KAD ULAZE U PLUĆA I IZ NJIH IZLAZE (NA MORSKOJ RAZINI)

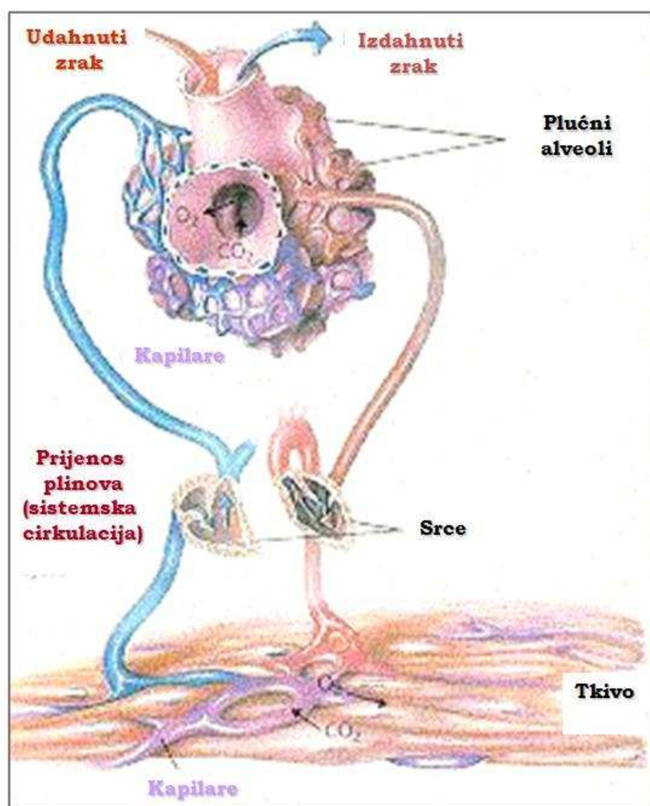
	Atmosferski zrak* (kPa)		Ovlaženi zrak (kPa)		Alveolarni zrak (kPa)		Ekspiracijski zrak (kPa)	
N_2	79,60	(78,62%)	75,12	(74,09%)	75,85	(74,9%)	75,46	(74,5%)
O_2	21,20	(20,84%)	19,90	(19,67%)	13,87	(13,6%)	16,00	(15,7%)
CO_2	0,04	(0,04%)	0,04	(0,04%)	5,33	(5,3%)	3,60	(3,6%)
H_2O	0,49	(0,50%)	6,27	(6,20%)	6,27	(6,2%)	6,27	(6,2%)
Ukupno	101,33	(100,00%)	101,33	(100,00%)	101,33	(100,0%)	101,33	(100,0%)

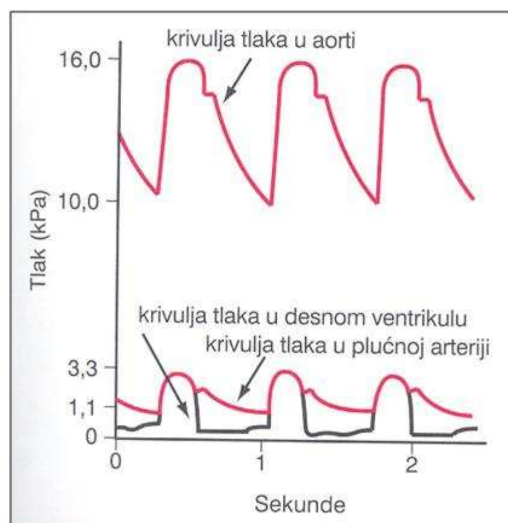
* Za umjereno hladna, vedra dana

Živčana regulacija:
1) *Simpatička regulacija* adrenalin i noradrenalin (bronhalna dilatacija)
2) *Parasimpatička regulacija* acetilkolin (blaga do jaka kontrakcija)

Funkcije nosa: **a) zagrijavanje zraka**
b) vlaženje zraka
c) filtracija zraka (čestice veličine do 4-6 mm)

PLUĆNA CIRKULACIJA





Sistolički tlak = 3.3 kPa;
Dijastolički tlak = 1.1 kPa,
Srednji arterijski tlak ~ 2 kPa,
Srednji kapilarni tlak ~ 1 kPa

Karakteristike plućne cirkulacije:

- velika popustljivost arterijskog dijela
- protok krvi kroz pluća ~ SMV
- smanjeni pO_2 dovodi do kontrakcije krvnih žila u plućima
- gradijent hidrostatskog tlaka utječe na protok krvi kroz pluća
- pri mišićnom radu se povećava protok krvi kroz pluća, kao i broj otvorenih kapilara

Postoje tri zone protoka krvi kroz pluća (2 u fiziološkim stanjima):

1. Zona – protoka nema niti za vrijeme sistole niti za vrijeme dijastole (u fiziološkim stanjima ne postoji)
2. Zona – krv kroz pluća teče samo u vrijeme sistole (fiziološki u vršcima pluća)
3. Zona – krv kroz pluća teće kontinuirani, i za vrijeme sistole i za vrijeme dijastole (fiziološki u plućnim bazama)

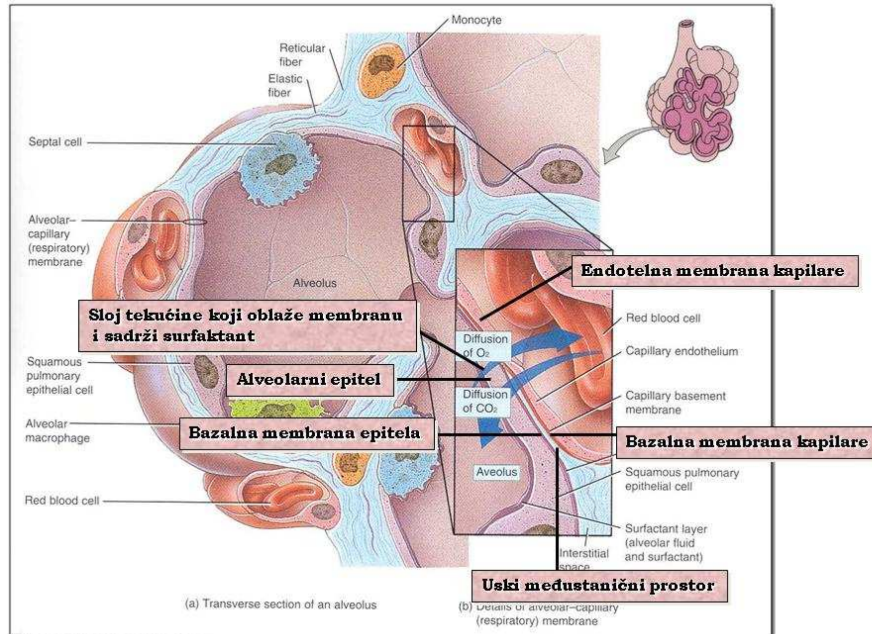
PRIJENOS O_2 I CO_2 IZMEĐU ALVEOLA I TKIVA
Osnovni proces koji omogućava prijenos O_2 i CO_2 između alveola i tkiva je difuzija.

$$\textbf{Parcijalni tlak plina} = \frac{\textbf{\% udio plina u smjesi}}{\textbf{ukupni tlak smjese plinova}}$$

Koncentraciju **O_2** u alveolama, kao i njezin tlak, određuje ravnoteža između brzine apsorpcije O_2 u krv i brzine dolaska novog O_2 u pluća ventilacijskim procesom.

Alveolarni **pCO_2** povećava se izravno proporcionalno veličini stvaranja CO_2 u tkivima, a obrnuto je proporcionalan alveolarnoj ventilaciji.

RESPIRACIJSKA MEMBRANA – DIFUZIJA PLINOVA
Respiracijska jedinica – respiracijski bronhiol, alveolarni duktusi, atrij i alveole
Respiracijska membrana (plućna membrana) – sve membrane završnih dijelova pluća

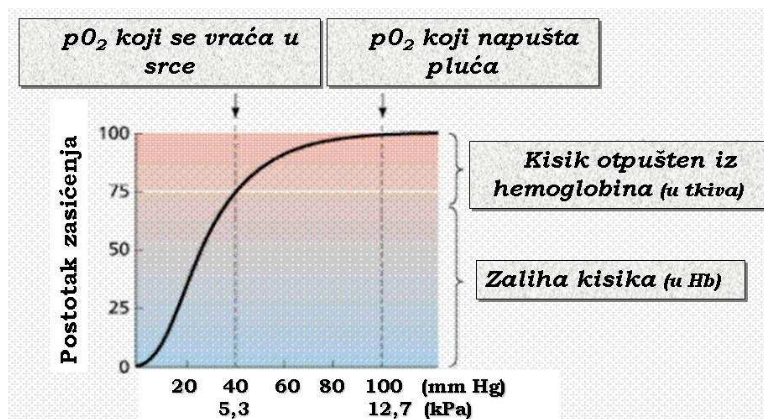


Čimbenici koji određuju brzinu prolaženja plinova kroz RM:

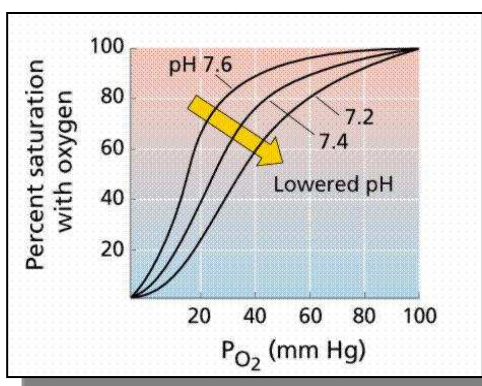
1) Debljina membrane
2) Površina membrane
3) Difuzijski koeficijent plina u samoj membrani (za CO_2 je 20x veći nego za O_2)
4) Razlika tlakova između suprotnih strana membrane

PRIJENOS O_2 U KRVI

- **97 % vezano za Hb**
- **3% otopljen u vodi plazme i stanica**



Bohrov učinak Pri nižem pH krivulja disocijacije Hb se pomiče udesno – lakše otpuštanje kisika

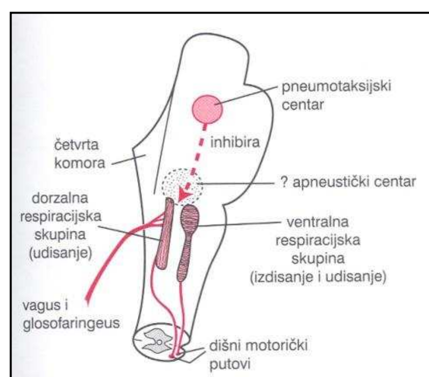


PRIJENOS CO_2 U KRVI

1) **Prijenos u otopljenom stanju – 7%**
2) ***Prijenos u obliku bikarbonatnog iona (važnost karboanhidraze)* – 70%**
3) **U obliku karbaminohemoglobina (ne vezuje se na hem) 23%**

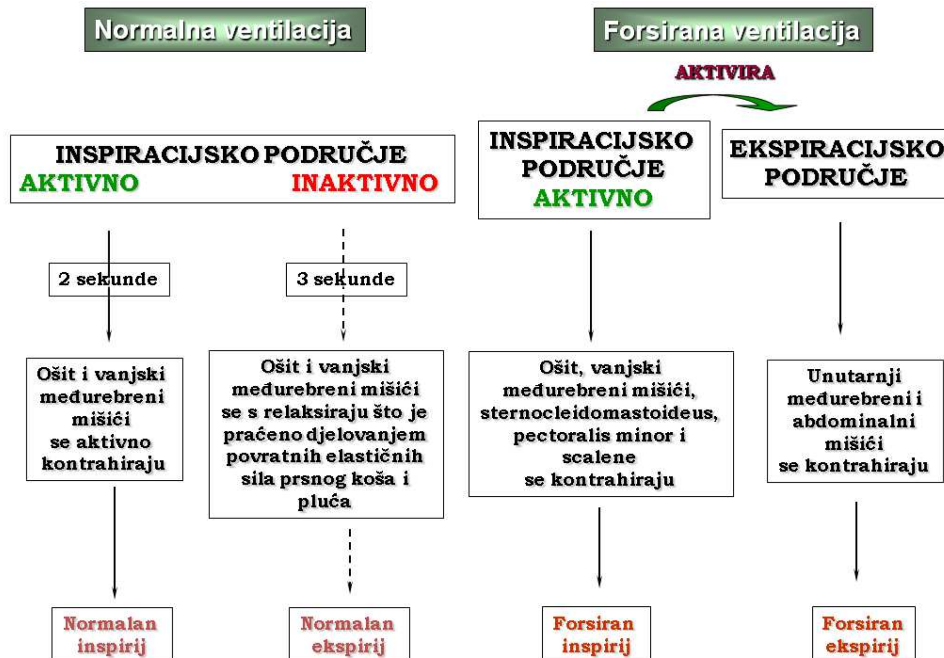
REGULACIJA RESPIRACIJE

Centar za disanje – naširoko razasute skupine živčanih stanica smještene bilateralno u produljenoj moždini i ponsu



1) **Dorzalna respiracijska skupina** – izaziva inspiraciju i uspostavlja osnovni respiracijski ritam.
2) **Pneumotaksijski centar** – sudjeluje u kontroli frekvencije i načina disanja. Šalje inhibicijske signale u inspiracijsko područje i ograničava udisaj. Time posredno djeluje na povećanje frekvencije respiracije.

3) **Ventralna respiracijska skupina** – može uzrokovati i inspiraciju i ekspiraciju ovisno o tome koji su neuroni podraženi. Ovi neuroni su inaktivni tijekom normalnog disanja, ali tijekom snažnih poticaja za povećanje plućne ventilacije se aktiviraju. Osobito je važan učinak ekspiracijskih neurona koji uzrokuju kontrakciju unutrašnjih međurebrenih, kao i abdominalnih mišića tijekom snažnih izdisaja.
4) **(???) Apneustičko područje** – šalje stimulacijske impulse u inspiracijsko područje čime produljava inspiraciju dok je pneumotaksičko područje inaktivno.

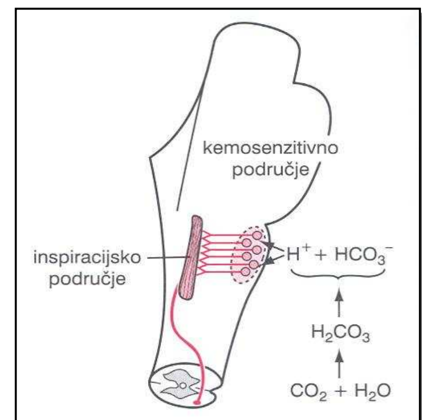


Hering - Breuerov refleks napuhavanja – posredovan receptorima za istezanje smještenih po čitavim plućima u stijenkama bronha i bronhiola koji u slučaju prevelikog rastezanja pluća šalju vagusom signale u dorzalnu respiracijsku skupinu neurona djelujući inhibicijski. Time prekidaju inspiracijski rastući signal čime se zaustavlja daljnje udisanje.

KEMIJSKA KONTROLA DISANJA

Kemosenzitivno područje dišnog centra

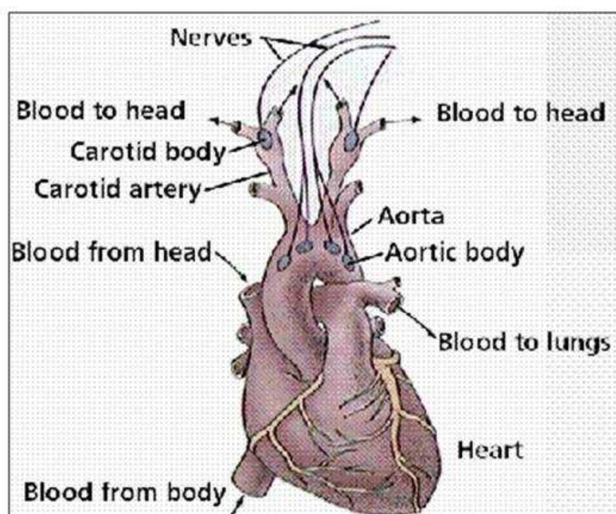
- smješteno bilateralno 1/5 mm ispod ventralne površine produljene moždine
- veoma je osjetljivo na promjene pCO_2 ili koncentracije vodikovih iona u krvi
- kasnije podražuje ostale dijelove dišnog centra, uzrokujući pojačanu ventilaciju

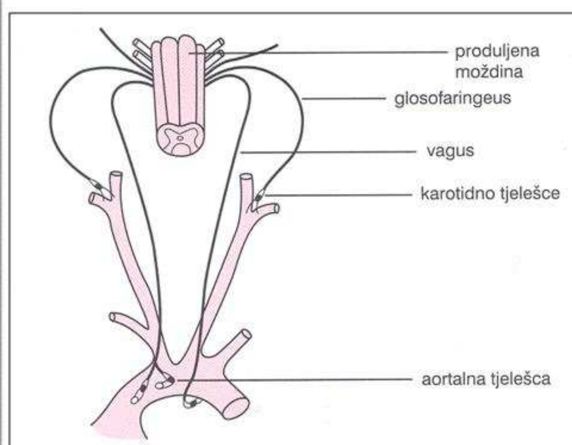


Smatra se da vodikovi ioni podražuju neurone ovog područja. No, pretpostavlja se da u kemosenzitivno područje ne ulaze izravno, već nastaju disocijacijom H_2CO_3, koja je nastala spajanjem CO_2 (koji je dospio difuzijom) i H_2O.
Konačni učinak je povećanje alveolarne ventilacije.

Periferni kemoreceptorski sustav

- veoma je osjetljiv na **promjene O_2 u krvi** (najosjetljiviji kad pO_2 arterijske krvi padne na vrijednosti između 8,0 i 4,0 kPa), a manje na konc CO_2 i vodikovih iona. Povećava respiraciju, ali manje od očekivanog zbog posljedično smanjenog pCO_2 i vodikovih iona.
- najviše kemoreceptora je smješteno u karotidnim i aortalnim tjelešcima. Protok krvi kroz njih je izrazito velik tako da su cijelo vrijeme izloženi arterijskoj krvi.





POTICAJI KOJI UTJEČU NA FREKVENCIJU I DUBINU RESPIRACIJE

POTICAJI KOJI POJAČAVAJU FREKVENCIJU I DUBINU RESPIRACIJE	POTICAJI KOJI SMANJUJU (ILI INHIBIRAJU) FREKVENCIJU I DUBINU RESPIRACIJE
Povećanje arterijskog pCO_2 i koncentracije H^+ iona	Smanjenje arterijskog pCO_2 i koncentracije H^+ iona
Smanjenje arterijskog pO_2 od 105 – 50 mm Hg	Smanjenje arterijskog Po_2 ispod 50 mm Hg (< 6 kPa)
Smanjenje krvnog tlaka	Povećanje krvnog tlaka
Povećanje tjelesne temperature	Smanjenje tjelesne temperature smanjuje frekvencije respiracije, dok iznenadna hladnoća dovodi do apneje
Produljena bol	Oštra bol uzrokuje apneju
Rastezanje analnog sfinktera	Iritacija ždrijela ili grkljana dodirom nekih kemikalija uzrokuje apneju

FIZIOLOGIJA PROBAVNOG SUSTAVA

FUNKCIJE PROBAVNOG SUSTAVA – osigurati hranu, vodu i elektrolite. Da bi GIS obavljao svoje funkcije potrebne su:

- **Kretnje sadržaja** kroz probavnu cijev
- **Izlučivanje** probavnih sokova, enzima i probava
- **Apsorpcija** probavnih proizvoda, vode i elektrolita
- **Cirkulacija** (perfuzija GIS-a)
- **Kontrola** rada **živčana** i **hormonska**
- Svaki dio probavnog sustava prilagođen je specifičnim funkcijama

Stijenka probavnog sustava ima slojevitu strukturu
1. Sluznica je građena od epitela, lamine proprije i mišićnog sloja (lamina muscularis mucosae). Lamina proprija sadrži rahlo vezivno tkivo građeno od kolagenskih i elastinskih niti. Mišićni sloj sluznice je najunutrašniji dio crijevnog glatkog mišića
2. Submukoza (podsluznica) građena je od rahlog vezivnog tkiva sa kolagenskim i elastinskim nitima
3. Mišićnica – sastoji se od unutrašnjeg kružnog (cirkularnog)i vanjskog uzdužnog(longitudinalnog) sloja.
4. Seroza

Longitudinalni i cirkularni mišićni sloj (vanjski slojevi crijevne stjenke) zaduženi su za pokretljivost u probavnom sustavu, a unutarnji sloj (sluznica) zaduženje za sekreciju probavnih sokova i apsorpciju hranjivih tvari.
Osnovna razlika građe tankog i debelog crijeva je u tome što sluznica tankog crijeva ima RESICE!!!

GRAĐA I EL. AKTIVNOST GASTROINTESTINALNOG MIŠIĆA
Glatki mišić građen je kao SINCICIJ (pukotinska spojišta među stanicama)
Vrste električnih valova glatkog mišića GIT-a:

1. **Spori valovi** –ne dovode do kontrakcije; nisu pravi a.p.
2. **Šiljci –** pravi a.p.; dovode do kontrakcije

ŽIVČANI NADZOR GIS-a

1. **Crijevni živčani sustav**

- **MIJENTERIČNI**
- leži između uzdužnog i kružnog mišićnog sloja
- uglavnom ekscitacijski (parasimpatikus), inhibicijski (pilorični sfinkter i ileocekalnisfinkter)

  1. uzrokuje jačanje tonične kontrakcije
  2. pojačava intenzitet i učestalost toničnih kontrakcija
  3. povećava brzinu provođenja ekscitacijskih valova uzduž crijevne stijenke

- **PODSLUZNIČNI SPLET –** leži u unutarnjem dijelu stijenke

  1. nadzor lokalnog lučenja
  2. lokalne apsorpcije
  3. lokalne kontrakcije

- submukozni i mijenterični spletovi zajedno sa drugim spletovima probavnog sustava čine crijevni (enterični) živčani sustav
- enterični sustav ima nadzornu funkciju i funkcionalan je i nakon presjecanja simpatičkih i parasimpatičkih živaca

2. Autonomni živčani sustav

- parasimpatična inervacija ima **kranijalni** i **sakralni** dio
- osim parasimpatičkih vlakana za usta i ždrijelo kranijalni parasimpatikus dolazi u probavani sustav isključivo parasimpatičkim živcima
- **kranijalni parasimpatikus** obilno **inervira jednjak, želudac i gušteraču** dok je inervacija slabije izražena u crijevu i to do kraja prve polovice debelog crijeva
- **sakralni parasimpatikus** potječe od **drugog do četvrtog sakralnog segmenta kralježniče moždine** te putem pelvičnih živaca **inervira distalnu polovicu debelog crijeva**
- vlakna **sakralnog parasimpatikusa** imaju značajnu ulogu u stvaranju **defekacijskih refleksa**
- ishodište **simpatičkih vlakna** za probavni sustav su dijelovi kralježničke moždine **između petog torakalnog i drugog lumbalnog segmenta**
- nakon izlaska iz kralježničke moždine većina **preganglijskih vlakana** koja inerviraju crijevo **ulazi u simpatički lanac** i putem njega dolazi do perifernih ganglija
- periferni gangliji primjerice **celijačni i mezenterični** gangliji posjeduju tijela većine **postganglijskih neurona** od kojih se postganglijska vlakna putem postganglijskih živaca šire u sve dijelove probavnog sustava

GASTROINTESTINALNI REFLEKSI

1. **REFLEKSI UNUTAR CRIJEVNOG ŽIVČANOG SUSTAVA** – lučenje, peristaltika, kontrakcije miješanja, lokalni inhibicijski učinci
2. **REFLEKSI CRIJEVO-PREVERTEBRALNI SIMPATIČKI GANGLIJI-CRIJEVO**
    - **GASTROKOLIČNI**: signal iz želuca za pražnjenje debelog crijeva
    - **ENTEROGASTRIČNI**: signali iz t. i d. crijeva inhibiraju želučani motilitet i sekreciju
    - **KOLONOILEALNI**: signali iz d. crijeva inhibiraju pražnjenje ileuma u d. crijevo
3. **REFLEKSI CRIJEVO-LEĐNA MOŽDINA ili MOŽDANO DEBLO-GIT**
    - iz želuca i duodenuma natrag u želudac (VAGUS): motorika i lučenje
    - BOLNI REFLEKSI: inhibicija u cijelom GIT-u
    - DEFEKACIJSKI REFLEKSI

HORMONSKI NADZOR GIS – a

KOLECISTOKININ
- ✓ I stanice duodenuma,jejunuma
- ✓ odgovor na prisutstvo masti
- ✓ ↑ kontraktilnost žučnog mjehura
- ✓ istiskivanje žuči u t. crijevo
- ✓ umjereno koči motilitet želuca

GIP
- ✓ želučani inhibicijski peptid
- ✓ sluznica gornjeg dijela tankog crijeva
- ✓ odgovor na masne kiseline i A.K.
- ✓ umjereno ↓ motilitet i pražnjenje želuca

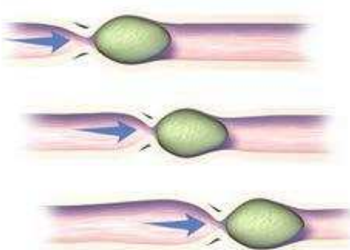
SEKRETIN
- ✓ S stanice duodenuma
- ✓ odgovor na kiseli sok želuca
- ✓ umjereno ↓ motilitet GIT-a

GASTRIN
- ✓ G stanice želudca
- ✓ odgovor na peptide u lumenu želudca
- ✓ potiče lučenje histamina i aktivaciju parijetalnih stanica želudca što povećava sekreciju HCl-a u želudcu

MOTILIN
- ✓ Endokrine stanice tankoga crijeva
- ✓ luči se u gladovanju
- ✓ potiče kontrakcije želudca "na prazno"

VRSTE KRETNJI U GIS – u

1. **Peristaltika**



PERISTALTIČNI ili MIJENTERIČNI REFLEKS
Kontrakcijski prsten oralno od rastegnutog mjesta, a relaksacija crijeva analno od rastegnutog mjesta (receptivna relaksacija)
Kontrakcijski prsten gura crijevni sadržaj 5 do 10 cm u smjeru prema anusu
kada mijenteričnog spleta nema izostaje peristaltika → "zakon crijeva"

- **peristaltika** je urođena osobitost mnogih cijevi građenih od sincicijskog mišića
- podražaj u bilo kojem dijelu kružnog crijevnog mišića uzrokuje prstenastu kontrakciju koja se kreće uzduž cijevi
- najčešći stimulus za peristaltiku jest rastezanje crijeva
- drugi podražaji koji mogu započeti peristaltiku jesu kemijski i fizički nadražaj epitela što oblaže crijevo

2. **Kretnje miješanja (segmentalne kontrakcije)**

- mućkanje sadržaja -osigurava se kontakt sa probavnim enzimima i apsorpcijskom površinom
- povremene lokalne konstrikcije –segmentacijske kretnje i haustracija
- trajanje 5-30 s

SPLANHNIČNI KRVNI OPTOK

Protustrujni tijek krvi u resicama - 80% krvi iz arterijskog kraja kapilare direktno pređe u venski kraj (anastomoze), a svega 20% dolazi do vrška resica

ŽVAKANJE – MASTIKACIJA

REFLEKS ŽVAKANJA

1. **hrana u ustima inhibira žvačne mišiće**
2. **spuštanje donje čeljusti**
3. **refleks istezanja čeljusnih mišića**
4. **povratna kontrakcija**
5. **podizanje donje čeljusti, stiskanje zubi**
6. **ponovni pritisak hrane na sluznicu usne šupljine**
7. **ponovno spuštanje donje čeljusti itd.**

- **USITNJAVANJE HRANE**
- **PROBAVLJANJE HRANE (enzimi u ustima)**

GUTANJE – DEGLUTACIJA

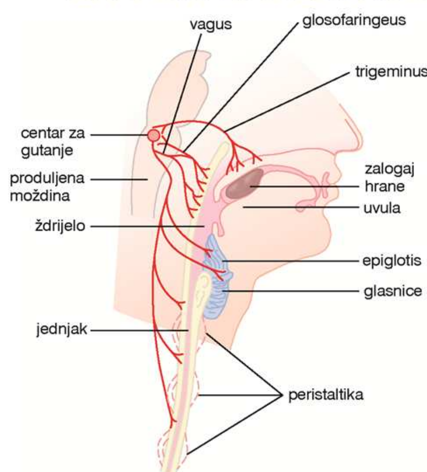
1. **VOLJNA FAZA** – pritisak jezika prema natrag i gore prema nepcu "voljno" protisnemo hranu u ždrijelo
2. **FARINGEALNA FAZA** – nije pod utjecajem volje -dušnik se zatvara, a jednjak otvara-brz peristaltični val koji započinje u ždrijelu tjera zalogaj u gornji dio jednjaka, traje manje od 2 sekunde
3. **EZOFAGEALNA FAZA**

- **Primarna peristaltika** nastavak peristaltičnog vala iz ždrijela za vrijeme faze gutanja
- **Sekundarna peristaltika** rastezanje jednaka hranom koja je zaostala (nadzor: jednjačna mijeneterička vlakana, n vagus)
- ispred peristaltičnog vala je val relaksacije, koji dospije u donji dio jednjaka - relaksira želudac i duodenum (priprema za prihvat hrane)

Donji ezofagealni (jednjačni) sfinkter

- na donjem kraju jednjaka nalazi se **gastroezofagealni sfinkter**
- fiziološki je ovaj mišić trajno kontrahiran za razliku od srednjeg dijela jednjaka koji je normalno relaksiran
- sprječava vraćanje (refluks) sadržaja iz želuca u jednjak
- ukoliko se gastroezofagealni sfinkter dostatno ne olabavljuje razvija se stanje nazvano **ahalazija**
- refluks sprečava ventilno djelovanje kratkog odsječka jednjaka koji se proteže u želudac

ŽIVČANI NADZOR NAD DEGLUTACIJOM



- **"centar za gutanje" u produljenoj moždini i donjim dijelu mosta**
- **Refleksno zbivanje, a pokrenuto je voljom**
- **Za vrijeme gutanje centar za gutanje specifično inhibira dišni centar u produljenoj moždini, zaustavlja disanje (kratko vrijeme da se to ne primjeti)**

MOTORIČKE FUNKCIJE GIS – a

MOTORIČKE FUNKCIJE ŽELUCA

1. Pohrana velikih količina hrane dok se ne uspije probaviti u duodenumu (0,8 – 1,5 L)
2. Miješanje hrane želučanim sokovima dok ne nastane polutekuća masa **HIMUS**
3. Polagano otpremanje hrane iz želuca u tanko crijevo

Pilorička crpka – pražnjenje želuca

- Srednji dio želuca – širenje prema pilorusu gdje se propušta nekoliko mililitara himusa usljed jakih 5-7kPa peristaltičkih

Dvanaesnični čimbenici koji koče pražnjenje želuca

Hrana u duodenumu - inhibicijski enterogastrični živčani refleks kako bi se zaustavilo daljnje pražnjenje želuca.

On se provodi 3 živčanim putovima:

1. Duodenum – želudac crijevnim živčanim sustavom
2. Izvancrijevni živci idu u prevertrebralni simpatičke ganglije. Simpatikus, kočenje peristaltike
3. Manjim dijelom vagusnim živcima – moždano deblo

Fizikalni čimbenici:

a) **Nadraživanjem sluznice**

Topljivi čimbenici:

a) **kiselost (sniženje pH (<3,5-4)**
b) **proizvodi probave proteina (previše nerazgrađenih proizvoda)**
c) **hipo/hipertonična tekućina**
d) **hormonska povratna inhibicija želuca (kolecistokininom, sekretin, GIP)**

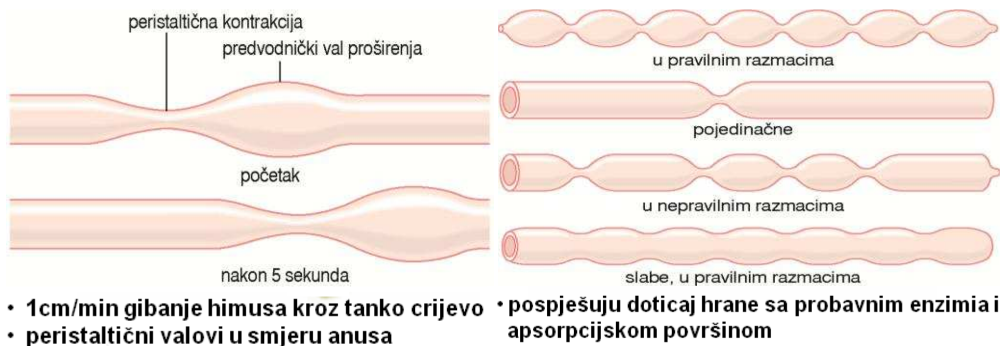
Kolecistoknin	Sekretin	GIP
Poticaj lučenja: •mast u duodenumu	Poticaj lučenja: •Kiselost u duodenumu	Poticaj lučenja: •mast i UH u himusu
Mjesto lučenja: •gornji dio tankog crijeva	Mjesto lučenja: •gornji dio tankog crijeva	Mjesto lučenja: •gornji dio tankog crijeva
Fiziološka uloga: •potiče stvaranje i lučenje žuči •lučenje enzima gušterače	Fiziološka uloga: •potiče lučenje alkalnog dijela gušteračnog sekreta	Fiziološka uloga: •potiče lučenje inzulina

Čimbenici koji potiču pražnjenje želuca

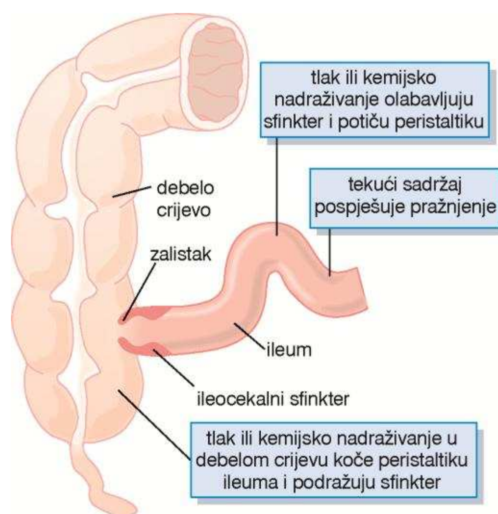
- količina hrane
- gastrin - luči se na aciditet i hranu – povećava kiselost i pražnjenje želuca – potiče rad piloričke crpke

MOTORIČKE FUNKCIJE TANKOG CRIJEVA

- mogu se podijeliti na kretnje miješanja (segmentacijske) i kretnje potiskivanja
- Atropin koči ekscitacijsku aktivnost crijevnog živčanog sustava i koči segmentacijske kontrakcije
- uz živčane signale na peristaltiku tankog crijeva utječu hormoni gastrin, kolecistokinin, inzulin, motilin i serotonin koji pospješuju crijevnu pokretljivost
- sekretin i glukagon inhibiraju kretnje tankog crijeva
- frekvencija valova miješanja u duodenuma je 12 u minuti a u ileumu 8 do 9

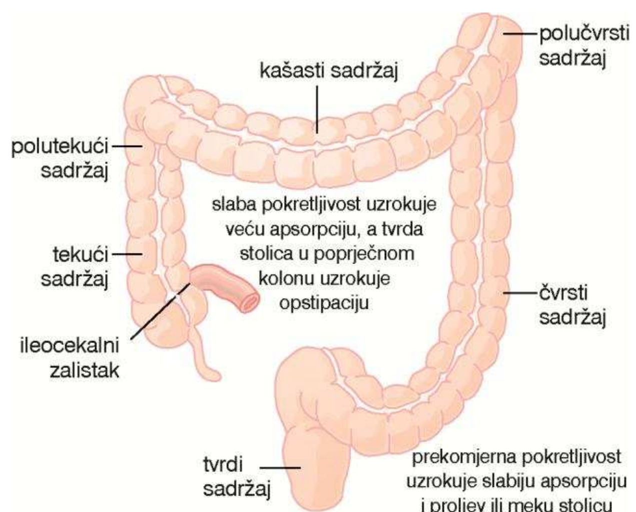


Funkcija ileocekalne valvule: sprječava vraćanje fekalnog sadržaja iz debelog crijeva u tanko crijevo. Gastrin otvara ileocekalnu valvulu.



MOTORIČKE FUNKCIJE DEBELOG CRIJEVA

- kretnje debelog crijeva su većinom trome i mogu se podijeliti na **kretnje miješanja** (**HAUSTRACIJE**) i **potiskivanja** (**MASOVNE KRETNJE**)



KRETNJE MIJEŠANJA
(HAUSTRACIJE)

- Segmentalne kretnje, velika kružna suženja i kontrakcija uzdužnog /kružnog mišićja,
- vrećasto ispupčenje nepodraženih djelova crijeva prema van (haustracije)
- 30-60sek
- polagane kretnje miješanja i prevrtanja + apsorpcija (kao “prevratanje lopatom”)

MASOVNE KRETNJE

- kretnje potiskivanja
- obično 15 min. nakon doručka kontrakcija 20 cm debelog crijeva, koja potiskuje sadržaj distalno 2-3 min relaksacija
- masovne kretnje čine osnovne kretnje kojima se potiskuje hrana iz poprečnog kolona do sigmoidnog crijeva

Gastrokolični i duodenokolični refleks: rastezanje želuca odnosno duodenuma uzrokuje kontrakciju debelog crijeva i masovne kretnje

DEFEKACIJA

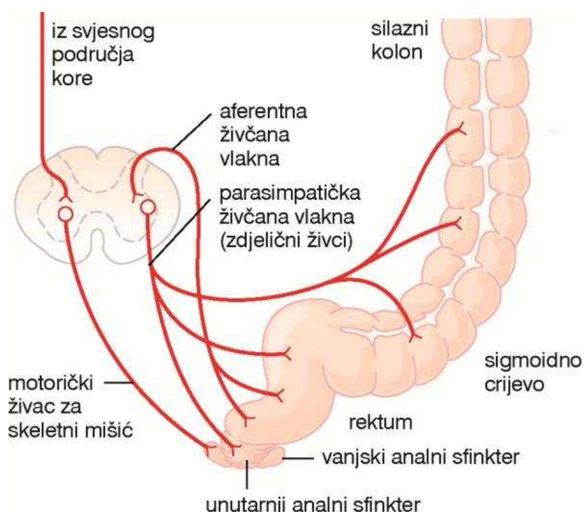
- pražnjenje crijeva
- rektum ne sadrži stalno fekalne mase, nego kad se napuni pokreće refleks za defekaciju

Defekacijom se mora opustiti:

- unutrašnji analni sfinkter (nije pod utjecanjem naše volje)
- vanjski analni sfinkter (pod utjecajem naše volje)

DEFEKACIJSKI REFLEKSI

- VLASTITI DEFEKACIJSKI REFLEKSI
  - rastezanje fecesom rektuma- mijenterički splet – valovi potiskivanja
- PARASIMPATIČKI DEFEKACIJSKI REFLEKS
  - sakralni živčani splet, parasimpatikus pojačava defekacijski refleks



SEKRECIJSKE FUNKCIJE GIS – a

Žlijezde probavnog sustava luče probavne enzime i sluz.

Vrste žlijezda:

- jednostanične mukozne žlijezde (vrčaste stanice)
- jamice (Liberkuehnove kripte)
- tubularne žlijezde želuca i gornjeg dijela duodenuma
- slinovnice, gušterača, jetra

Bazalna sekrecija je mala. Većina sekreta se luči u odgovoru na hranu. Sekret služi za zaštitu sluznice i probavi hrane.

Mehanizmi regulacije želučane sekrecije

1) **Direktna mehanička regulacija**

   hrana ⟶ žljezdana stanica (uglavnom za lučenje sluzi)

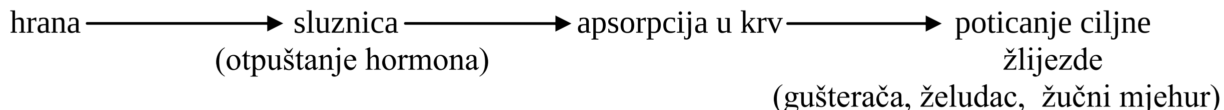
2) **Živčana regulacija**

   hrana ⟶ aktivacija živčanog sustava

- **parasimpatikus**
  - potiče sekreciju
  - pod njegovim nadzorom su: slinovnice, žlijezde jednjaka i želuca, gušterača, Brunnerove žlijezde u duodenumu, distalni dio debelog crijeva

- **simpatikus** – u načelu smanjuje sekreciju (vazokonstrikcija)

3) Hormonalna regulacija



Lučenje sline
- 1l/dan, pH = 6,0-7,0
- sadrži: serozni sekret (ptijalin) i mukozni sekret (mucin), pt, tiocijanatne ione, proteolitičke enzime (lizozim); ima veliku zaštitnu ulogu
- lučenje sline pojačavaju i parasimpatikus i simpatikus (puno slabije)

***Žlijezde slinovnice* su**:
- parotidna žlijezda
- submandibularna žlijezda
- sublingvalna žlijezda
- bukalne žlijezde

Lučenje u želucu – vrste žlijezdi:
- **PILORIČNE ŽLIJEZDE** – sadrže malo peptičnih i gotovo nimalo parijetalnih stanica; sluz, gastrin, malo pepsinogena
- **KISELINSKE (GASTRIČNE) ŽLIJEZDE** – sadrže 4 vrste stanica:
  - mukozne žlijezde → sluz, pepsinogen
  - peptične (glavne) stanice → pepsinogen
  - parijetalne (kiselinske, obložne) stanice → HCl, unutrašnji faktor
  - kromafine stanice → histamin

Nadzor želučanog lučenja
- **stimulacija** – acetilkolin, histamin, gastrin (HCl)
- **inhibicija**
  - pH <3 blokira lučenje gastrina i inhibira živčane reflekse
  - tanko crijevo
    - enterogastrični refleks (ide preko mijenteričnog pleksusa, simpatikusa, vagusa; mogu ga izazvati rastezanje stijenke, nadražaj, bjelančevine)
    - crijevni hormoni (sekretin, somatostatin, želučani inhibicijski peptid – GIP, vazoaktivni crijevni peptid – VIP)

Gušteračno lučenje
- gušterača – velika složena žlijezda, sastavljena od acinusa (luče probavne enzime) i tubula (luče HCO_3^-)

- gušterača luči oko 1 L soka/dan, uglavnom kao odgovor na prisutnost himusa u gornjim dijelovima tankog crijeva
- **Enzimi**
    - luče ih acinusi
    - optimalni pH za njihovo djelovanje je 7,0 – 8,0

1) **Za razgradnju bjelančevina**
    - luče se u inaktivnom obliku, a aktivira ih enterokinaza (luče je enterociti, te ona prvo aktivira tripsinogen koji dalje aktivira sve druge enzime)
    - to su: tripsin i kimotripsin (razlaže bjelančevine na peptide), karboksipolipeptidaza (razlaže bjelančevine na AK)
    - iste stanice koje luče tripsinogen, luče i tripsinski inhibitor

2) **Za razgradnju ugljikohidrata**
    - amilaza (razgrađuje sve ugljikohidrate, osim celuloze, na disaharide i manji dio na trisaharide)

3) **Za razgradnju masti**
    - lipaza (razgrađuje neutralne masti na MK i monogliceride)
    - kolesterol esteraza (hidrolizira kolesterolske estere)
    - fosfolipaza (sa fosfolipida odcjepljuje MK)

- **HCO_3 i H_2O** – luče ih tubuli (epitelne stanice)

Nadzor nad gušteračinim lučenjem

Acetilkolin Kolecistokinin - I st. U duodenumu i gornjem jejunumu - učinkovitiji od vagusa - poticaj za lučenje su mu proteoze, peptoni, dugolanačane m.k.	Potiču lučenje enzima iz st. acinusa
Sekretin – luče ga S st. U duodenumu i jejunumu - poticaj za lučenje su mu m.k. I pH < 4,5-5,0	Potiču lučenje otopine $NaHCO_3$

Faze lučenja:

1, 2) Cefalična i gastrična
- pod utjecajem je vagusa (acetilkolin)
- prevladava lučenje enzima, ali oni slabo dolaze do duodenuma jer se luči vrlo malo gušteračnog soka

3) Intestinalna
- počinje dolaskom himusa u crijevo
- pod utjecajem je sekretina i kolecistokinina

Sekrecija u tankom crijevu

Liberkuhnove kripte – nalaze se u području između resica i pokrivene su epitelom koji se sastoji od: vrčastih stanica (luče sluz za podmazivanje i zaštitu crijeva), enterocita (luče crijevni sok koji je čista izvanstanična tekućina); pH = 7,5 – 8,0

Probavni enzimi tankog crijeva – luče ih uglavnom enterociti koji pokrivaju resice (oni migriraju iz dubine kripti; životni vijek resice je oko 5 dana)
- **Peptidaze** – razlažu dipeptide i tripeptide do aminokiselina
- **Saharaza, maltaza, izomaltaza, laktaza** – razlažu disaharide na monosaharide

- **Crijevna lipaza** – neutralne masti razlaže na MK i glicerol

Nadzor nad lučenjem iz tankog crijeva
- lokalni crijevni živčani nadzor – glavnina
- kolecistokinin i sekretin – izuzetno slabo su zastupljeni

Brunnerove žlijezde
- nalaze se u gornjem dijelu duodenuma (između pilorusa i pappile Vateri)
- luče lužnatu sluz (služi za neutralizaciju HCl-a i zaštitu sluznice duodenuma)
- poticaj za njihovo lučenje su:
  - nadražaj pripadajuće sluznice
  - vagus (simpatikus ih blokira)
  - sekretin

Sekrecija u debelom crijevu
- postoje Liberkuhnove kripte, ali bez resica; nema lučenja enzima već postoje samo mukozne stanice koje luče sluz i epitelne stanice koje luče HCO_3^-
- pH = 8,0
- podražaj na lučenje: direktni učinak na stanicu, lokalni živčani refleksi i zdjelični parasimpatikus

APSORPCIJA
- glavnina apsorpcije se odvija u tankom crijevu (7 – 9 L)
- resice, kružni nabori i četkasta prevlaka povećavaju apsorpcijsku površinu 1000 puta (ukupno 250 m^2)
- 3 osnovne vrste prijenosa: aktivni prijenos, difuzija, povlačenje otapalom

<u>APSORPCIJA U TANKOM CRIJEVU</u>
Apsorpcija vode
- odvija se po načelima osmoze i to difuzijom
- voda prometuje u oba smjera

Apsorpcija iona

Na^+	➕ u normalnim uvjetima se samo 0,5% gubi stolicom ➕ potrebno je svakog dana apsorbirati 25 – 35 g (dnevno se unese 5 – 8 g, a u crijevne sokove se izluči još 20 – 30 g) ➕ aldosteron snažno potiče resorpciju natrija na sve načine
Cl^-	➕ ide paracelularno kao posljedica resorpcije natrija
HCO_3^-	➕ u himusu se spaja s H^+ (koji je u himus došao u zamjenu za resorbirani natrij i nastaje H2CO3 koja disocira na H_2O i CO_2 ostaje u lumenu dok CO_2 difundira u stanicu – resorbira se ➕ u ileumu i debelom crijevu se HCO_3^- secenira u zamjenu za Cl^-
Ca^+	➕ apsorbira se najviše u duodenumu i to aktivno, a apsorpcija odgovara dnevnim potrebama ➕ pod utjecajem je PTH koji aktivira vitamin D koji onda potiče apsorpciju Ca^+
Fe^+	➕ apsorpcija se odvija u svim dijelovima tankog crijeva i to izuzetno sporo (nekoliko mg dnevno) ➕ jetra luči apotransferin koji putem žuči dolazi u duodenum i tamo veže željezo te nastaje transferin; transferin se veže na svoj receptor na P stanica i klatrinskom endocitozom se apsorbira; iz stanica transferin odlazi u krv i nastaje plazmatski transferin

HIDROLIZA JE OSNOVNI PROBAVNI PROCES!!!

PROBAVA I APSORPCIJA UGLJIKOHIDRATI

monosaharid-H + OH-monosaharid ⟶ disaharid + H_2O

disaharid + H_2O —hidroliza⟶ 2 monosaharida

• ugljikohidrati u hrani se nalaze u obliku : saharoze (šećer), laktoze (mlijeko) i škroba (žitarice)

saharoze, laktoze – disaharidi; škroba – polisaharidi

Probavni procesi

Usta - 5% škroba —ptijalin⟶ maltoza i dr. glukozni polimeri (3-9 molekula glukoze)

Želudac - tu se nastavlja probavljanje škroba pomoću ptijalina iz sline (oko 30-40%) sve dok pH ne postanje manji od 4, jer se onda ptijalin inaktivira

Tanko crijevo - tu djeluje pankreasna α-amilaza koja probavi sav škrob za 15-30 minuta (kada himus napušta duodenum i gornji jejunum sav škrob je u obliku maltoze)

- enterociti : laktoza —laktaza⟶ galaktoza + glukoza
  saharoza —saharaza⟶ fruktoza + glukoza
  maltoza —maltaza⟶ više glukoza

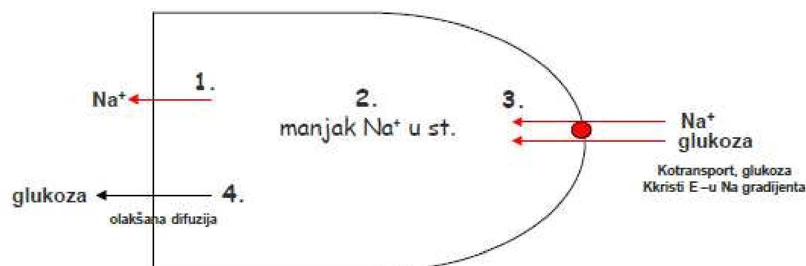
  } ti monomeri se apsorbiraju u krv, a 80% čini glukoza

Apsorpcija

• ugljikohidrati se apsorbiraju uglavnom u obliku *monomera* (80% čini glukoza jer je ona razgradni produkt škroba, a škrob je najzastupljeniji ugljikohidrat u prehrani; 20% galaktoza i fruktoza) i vrlo malo u obliku *dimera*

• apsorpcija ugljikohidrata je uvijek *aktivni transport*

Glukoza i galaktoza



Fruktoza - ulazi u stanicu olakšanom difuzijom (isto tako i izlazi iz stanice, ali se veći dio nje u stanici fosforilira u glukozu)

PROBAVA I APSORPCIJA BJELANČEVINA

-C-OH + H-N- peptidni vez

Probavni procesi

Želudac - *pepsin* - djeluje pri pH 2-3
- najvažnije je to što razgrađuje kolagen
- uspije razgraditi 10-20% proteina na proteoze, peptone i nešto polipeptida

Tanko crijevo - *tripsin*, *kimotripsin* } razgrađuje proteine do polipeptida

karboksipolipeptidaza - odcjepljuje a.k. S karboksilnog kraja polipeptida

elastaza - razgrađuje elastična vlakna

} većina bjelančevina ostaje u obliku tripeptida, čak i većih

enterociti – četkasta prevlaka stvara peptidaze (aminopolipeptidaze i dipeptidaze) koje razgrađuju proteine u a.k. (večina proteina se resorbira u obliku peptida)

Apsorpcija
- bjelančevine se resorbiraju uglavnom u obliku peptida, mali dio u obliku a.k.
- mehanizam je kotransport s Na^+, a mali dio ide putem specifične transportne bjelančevine

PROBAVA I APSORPCIJA MASTI

Masti u hrani se nalaze uglavnom u obliku : triglicerida (neutralne masti-glicerol+3m.k.)
fosfolipidi i kolesterolski esteri (kolesterol+1m.k.)
kolesterol (nema m.k.)

Probavni procesi

Želudac – 10% masti razgradi jezična lipaza

Tanko crijevo – 1. *emulgiranje masti* pomoću lecitina i žučnih soli
2. *gušteračna lipaza* – radi samo u vodi (male čestice!) } za trigliceride
crijevna lipaza – malo važna } za trigliceride
Konačni produkt lipaza su slobodne m.k. I 2-monogliceridi i izuzetno rijetko digliceridi
fosfolipaza A2 – za fosfolipide
kolesterol-ester hidrolaza – za kolesterolske estere
3. *Stvaranje micela* – sprječavaju ponovno vezivanje monoglicerida i masnih kiselina, te njihov transport do epitelnih stanica

Apsorpcija
- micele dopremaju m.k. I monogliceride do epitelnih stanica (transporteri) a u E.R.-u epitelnih stanica se oni pretvaraju u nove trigliceride te limfnim hilomikronima odlaze u ductus thoracicus, te zatim u krvni optok
- male količine kratko i srednjelančanih m.k. (jer su topive u vodi) se izravno apsorbiraju u portalnu krv (ne pretvaraju se u trigliceride, niti idu u limfu)

APSORPCIJA U DEBELOM CRIJEVU

- **Proksimalni dio** – apsorpcijski kolon → apsorpcija iona i vode
- **Distalni dio** – spremišni kolon → pohrana sadržaja
- **Djelovanje bakterija u debelom crijevu**
  - probavljaju maleni dio celuloze
  - stvaraju vitamin K (izuzetno bitno jer ga ne unosimo dovoljno hranom), B12, tiamin, riboflavin, različiti plinovi (flatus)
- **Feces** – sadrži 75% vode i 25% krute tvari; smeđu boju mu daju sterkobilin i urobilin

FIZIOLOGIJA JETRE

Osnovna funkcionalna jedinica jetara je **jetreni režnjić**.
Protok krvi kroz jetra je velik (25% SMV), a otpor mali. Jetra služi kao spremnik krvi (oko 450 ml). Jetra ima veliku sposobnost regeneracije.
Jetra ima preko 1000 funkcija.

1. **METABOLIČKE FUNKCIJE JETARA**

- UGLJIKOHIDRATI
  - pohranjivanje velike količine
  - pretvaranje galaktoze i fruktoze u glukozu
  - glukoneogeneza (iz aminokiselina i glicerola)
  - stvaranje raznih kemijskih spojeva iz međuprodukata u metabolizmu UH

  Jetra je važna za održavanje normalne koncentracije glukoze u krvi → puferska funkcija jetara za glukozu

- MASTI
  - β oksidacija masnih kiselina i stvaranje acet**octene kiseline** (cjelokupan acetil-CoA nastao β oksidacijom ne može se iskoristiti u jetri, pa se dvije molekule spajaju međusobno i u obliku acetoctene kiseline odlaze do drugih tkiva)
  - stvaranje lipoproteina
  - stvaranje velikih količina kolesterola i fosfolipida
  - pretvaranje velikih količina ugljikohidrata i proteina u mast → putem lipoproteina do masnog tkiva gdje se pohranjuje

- PROTEINI
  - deaminacija aminokiselina (da bi se iskoristile za stvaranje E ili pretvorile u UH ili mast)
  - stvaranje uree čime se odstranjuje amonijak (nastaje deaminacijom AK u jetri, ali i djelovanjem bakterija u crijevu)
  - stvaranje proteina plazme (90% sve osim dijela γ globulina) – sposobnost sinteze AK (transaminacijom ketokiselina) i prevorba AK u neke druge važne tvari

- POHRANJIVANJE VITAMINA I MINERALA
  - A, D, K i B12; Fe (feritin = Fe + apoferitin), Cu, Zn

- SINTEZA FAKTORA ZGRUŠAVANJA
  - I, **II**, V, **VII**, **IX**, **X** (XI i XII) **K-vitamin ovisni**
  - antiplazmin, inhibitor aktivatora plazminogena

- UKLANJANJE I IZLUČIVANJE LIJEKOVA, HORMONA I DR.

2. STVARANJE ŽUČI

- jetra luči oko 0,6 – 1 L žuči/dan
- žuč stvaraju hepatociti; početna žuč je puna žučnih kiselina i kolesterola, a u žučnim kanalićima joj se dodaje otopina HCO_3 nakon stimulacije sekretinom
- oko 450 ml žuči se može pohraniti u žučnom mjehuru (V = 30 – 60 ml), jer se prilikom pohrane žuč ugušćuje (aktivna resorpcija Na^+, pasivna Cl^-, te resorpcija vode)

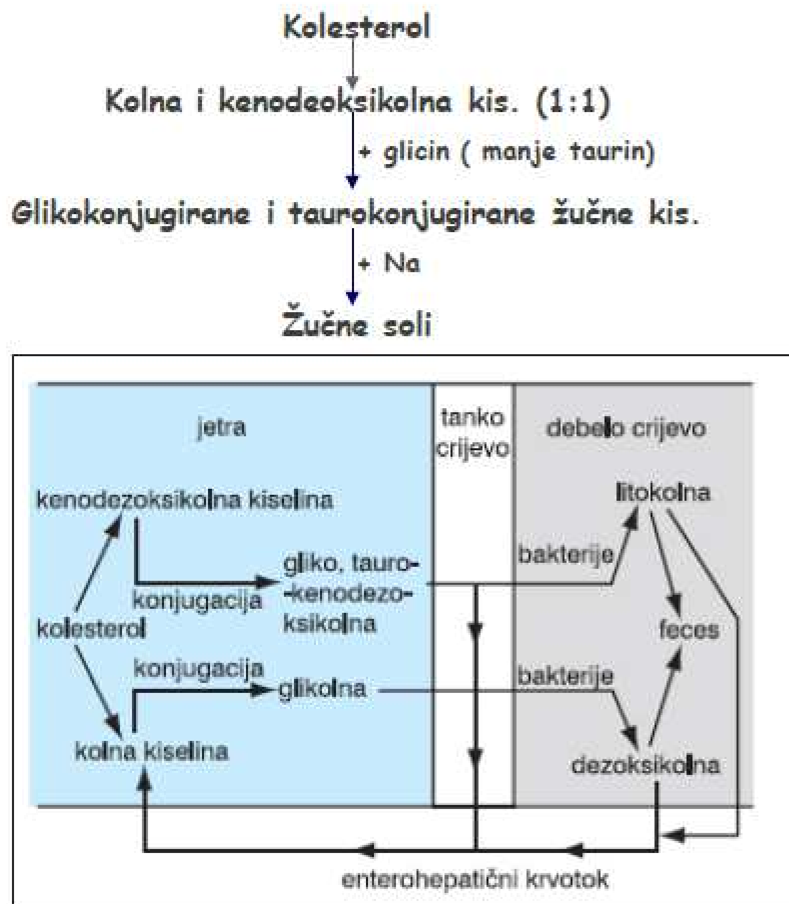
Funkcije žuči su:

- izlučivanje otpadnih tvari (bilirubin, suvišak kolesterola)
- lučenje žučnih kiselina za probavu masti (emulgiranje i stvaranje micela)

Sastav žuči:

- žučne soli (50%)
- bilirubin
- kolesterol (okružen je lecitinom i žučnim solima pa se ne može taložiti)
- lecitin
- elektroliti plazme i voda (apsorbiraju se prilikom ugušćivanja)

Sinteza žučnih soli – 94% žučnih solu podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji



Pražnjenje žučnog mjehura

- kolecistokinin (kontrakcija žučnog mjehura, relaksacija Odijevog sfinktera)
- acetilkolin (slabije)
- sekretin (lučenje $NaHCO_3$, ali ne i lučenje iz hepatocita)

3. KONJUGACIJA BILIRUBINA

Normalna koncentracija = 9 μmol/L (uglavnom slobodan)
Žutica – kada je koncentracija > 25 μmol/L

4. SINTEZA PROTEINA AKUTNE FAZE

- C-reaktivni protein, haptoglobin, ceruloplazmin, transferin, alfa1-antitripsin

METABOLIZAM

METABOLIZAM - proces koji podrazumijeva kemijske reakcije koje se odvijaju u tijelu. Može se definirati i kao postizanje energetske ravnoteže između anabolizma (reakcije sinteze) i katabolizma (reakcija razgradnje).

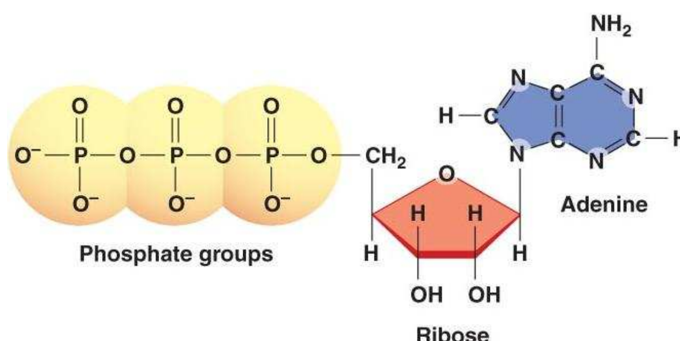
- **ANABOLIZAM -** kemijske reakcije u kojima od jednostavnijih spojeva nastaju složeniji (npr. nastajanje proteina iz aminokiselina).
- **KATABOLIZAM -** kemijske reakcije razgradnje kompleksnih kemijskih spojeva u jednostavnije (npr. razgradnja glikogena u molekule glukoze).

Adenozin-trifosfat (ATP) je visokoenergetska molekula, kemijski spoj koji je prisutan u svim stanicama, a one ga koriste kao glavni izvor energije u slijedećim kemijskim reakcijama:



ATP daje energiju za:

1. aktivan prijenos molekula kroz staničnu membranu
2. diobu i rast stanica
3. mišićnu kontrakciju
4. žljezdanu sekreciju
5. živčanu vodljivost
6. fiziološke funkcije potrebne za pravilan rad organizma



METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA

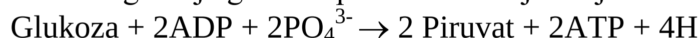
Glukoza, fruktoza i galaktoza su glavni monosaharidi. Nakon apsorpcije galaktoza i fruktoza uglavnom prelaze u glukozu, te se u stanicama dalje iskorištavaju za dobijanje energije ili za sintezu drugih spojeva.

Za prijenos glukoze kroz staničnu membranu svih stanica (osim jetrenih i moždanih) potreban je **inzulin**.

Normalna koncentracija glukoze u krvi iznosi između 3,3 – 5,5 mmol/L, a čak i nakon obroka rijetko naraste na konc. više od 7.8 mmol/L osim u osobe koja boluje od šećerne bolesti (OGTT).

Nakon ulaska u stanicu glukoza se fosforilira (enzim glukokinaza ili heksokinaza), pri čemu nastaje glukoza-6-fosfat. Fosforilirana glukoza ne može izaći iz stanice. Jedino iz stanica koje imaju enzim glukoza-fosfataza (jetrene stanice, te stanice bubrežnog i crijevnog epitela), glukoza može ponovno izaći iz stanica u krvotok.

Glikoliza – proces razgradnje glukoze pri čemu nastaju dvije molekule ATP



$$\text{Glukoza} + 2ADP + 2PO_4^{3-} \rightarrow 2\ \text{Piruvat} + 2ATP + 4H$$

Ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus) - slijed kemijskih reakcija u kojima se acetlni dio molekule acetil koenzima A razgrađuje do ugljičnog dioksida, vodikovih atoma i 2ATP-a



$$2\ \text{acetil-CoA} + 6H_2O + 2ADP \rightarrow 4CO_2 + 16H + 2\ ATP$$

OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA – proces koji se odvija u mitohondrijima, a obuhvaća niz reakcija redukcije i oksidacije koje omogućavaju prijenos vodikovih iona i stvaranje 32 (34) molekule ATP.

GLIKOGENEZA – proces stvaranje glikogena iz molekula glukoze. Proces se može odvijati u svim stanicama, ali najviše u mišićnim i jetrenim. Stimulira ju inzulin.
GLIKOGENOLIZA - proces razgradnje glikogena. Glikogenolizu potiču adrenalin i glukagon.
GLUKONEOGENEZA-proces nastanka glukoze iz aminokiselina i glicerolskog dijela masti. Snižena koncentracija ugljikohidrata u stanicama i snižena razina šećera u krvi potiču glukoneogenezu. Najvažniju ulogu u tom procesu ima hormon kortizol, te glukagon i tiroksin.

METABOLIZAM LIPIDA

U lipide ubrajamo:

- neutralne masti (trigliceride)
- fosfolipide
- kolesterol

Lipidi se iz hrane apsorbiraju u limfu u obliku **hilomikrona**, a iz limfe prelaze u vensku krv.

Stanice masnog tkiva i jetre sadrže enzim **lipoprotein lipaza** koja katalizira slijedeću reakciju:



Trigliceridi ⟶ slobodne masne kiseline + glicerol

Nakon što su difundirale kroz membrane stanica masnog tkiva ili jetre, slobodne masne kiseline se esterificiraju glicerolom (nastalim u metaboličkim procesima) u trigliceride.

LIPOPROTEINI – čestice koje se sastoje od bjelančevina, triglicerida, fosfolipida i kolesterola. Osnovna im je uloga prijenos raznih vrsta lipida po tijelu, a razlikujemo ih više vrsta:

1. **Hilomikroni** - imaju najmanju gustoću jer sadrže najviše triglicerida (egzogenog porijekla)
2. **VLDL** (lipoproteini vrlo male gustoće) – sadrže velike koncentracije endogenih triglicerida (stvorenih u jetri) i umjerene fosfolipida i kolesterola
3. **LDL** (lipoproteini male gustoće) – sadrže manje koncentracije triglicerida i visoke koncentracije kolesterola (dovode ga stanicama) i fosfolipida
4. **IDL** (lipoproteini srednje gustoće) – međustupanj u pretvorbi VLDL-a u LDL
5. **HDL** (lipoproteini velike gustoće) – sadrže oko 50% bjelančevina i manje koncentracije lipida. Važna uloga im je uklanjanje kolesterola iz stanica.

LIPOLIZA – proces razgradnje masti na slobodne masne kiseline i glicerol. Stimulira ju smanjena količina glicerola u stanici. U tom slučaju dolazi do pojačane aktivnosti stanične hormonski osjetljive trigliceridne lipaze. Aktiviraju ju adrenalin i noradrenalin, te glukokortikoidi (kortizol), tiroksin i nedostatak inzulina.
Masne kiseline nastale na taj način spajaju se s albuminom u plazmi. Normalna koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi je ~ 150 mg/L.
LIPOGENEZA – proces sinteze masti iz slobodnih masnih kiselina i glicerola.

Funkcije **jetre** u metabolizmu lipida:

1) Razgradnja masnih kiselina u male spojeve koji se mogu iskoristiti za dobivanje energije;
2) Sinteza triglicerida (uglavnom iz ugljikohidrata, a djelomično iz bjelančevina);
3) Sinteza drugih lipida iz slobodnih masnih kiselina, posebice fosfolipida i kolesterola.

Trigliceridi služe prvenstveno za dobijanje energije. Slobodne masne kiseline se razgrađuju u mitohondrijima procesom β-oksidacije čime nastaje odgovarajući broj molekula acetil CoA koje se dalje uključuju u Krebsov ciklus (ciklus limunske kiseline).
Također iz acetil CoA u jetri mogu nastati i keto tijela – acetoctena kiselina, β-hidroksi maslačna kiselina i aceton koja se dalje mogu iskorištavati u perifernim tkivima do kojih se prenose putem krvi.
Ugljikohidrati se mogu pretvoriti u masne kiseline preko acetil CoA.
Glicerolski dio molekule triglicerida nastaje iz α-glicerofosfata (međuprodukt u procesu glikolize).
Aminokiseline također mogu prijeći u lipide preko acetil CoA.

Regulacija unosa hrane
Centar za regulaciju unosa hrane nalazi se u hipotalamusu.
Hormoni koji se luče nakon uzimanja obroka i prilikom probave hrane koče uzimanje hrane i potiču osjećaj sitosti te povećava potrošnju energije (kolecistokinin, inzulin, PYY...)
Grelin – njegova koncentracija se povisuje tijekom gladovanja – potiče uzimanje hrane i smanjuje potrošnju energije.

METABOLIZAM BJELANČEVINA

Osnovne bjelančevine **plazme** su: albumin, globulin i fibrinogen. Uglavnom se (osim γ-globulina) stvaraju u jetri.

Aminokiseline su osnovni monomeri bjelančevina. U perifernoj krvi im je koncentracija između 350-650 mg/L plazme.
Bjelančevine nastaju u stanici na ribosomima prema zapisu na mRNA. Taj proces stimulira **hormon rasta** i **inzulin.**

Aminokiseline mogu služiti kao izvor energije. Ta se razgradnja gotovo u potpunosti odvija u jetri, a počinje njihovom **deaminacijom.** U tom procesu nastaje keto kiselina koja se može uključiti u Krebsov ciklus, a amino skupina prelazi u amonijak koji u jetri prelazi u ureju. Amino skupina se može vezati i za drugu keto kiselinu koja time prelazi u novu aminokiselinu (npr. piruvat u alanin).
Neke su deaminirane aminokiseline slične razgradnim produktima koji nastaju u metabolizmu glukoze i masnih kiselina (npr Alanin → Piruvat; Glutamat → a-ketoglutarat...).

Pretvorba aminokiselina u glukozu ili glikogen se zove **glukoneogeneza**, a u ketokiseline ili masne kiseline zove se **ketogeneza**.

REGULACIJA TJELESNE TEMPERATURE

ČIMBENICI STVARANJA TOPLINE U TIJELU

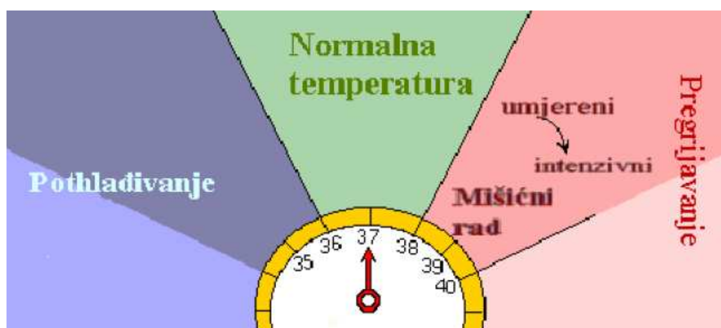
1. Bazalni metabolizam
2. Mišićna aktivnost
3. ↑ Metabolizma tiroksinom
4. Stanični učinak adrenalina, noradrenalina, simpatikusa
5. Kemijska aktivnost stanica zbog ↑ stanične temperature
6. Probava,apsorpcija i pohrana hrane

Homeotermni organizmi

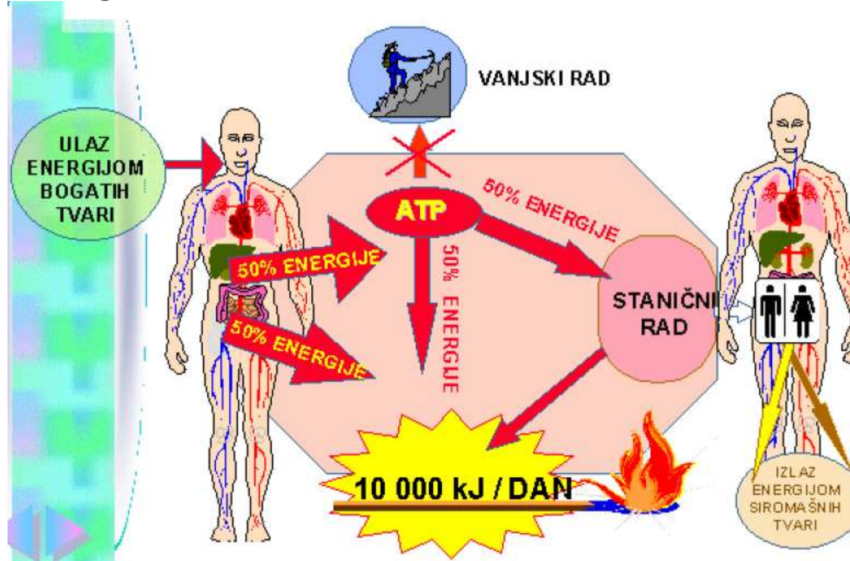
- imaju visok intenzitet metabolizma tj. veliku proizvodnju topline
- uglavnom griju tijelo vlastitim metabolizmom
- evolucijom razvili mehanizme koji održavaju stalnu temperaturu unutrašnje jezgre između 36,5 – 37,1 °C (26 – 42 °C) u širokom rasponu okolišnih temperatura
- temperatura jezgre bitno je različita od temperature okoliša

Raspon tjelesnih temperatura

T (°C)	Simptomi
28	paraliza mišića, inhibicija CNS-a, koma, smrt
30	hipotalamus gubi regulacijsku sposobnost
33	gubitak svijesti
37	normalno
42	toplinska iscrpljenost, grčevi
44	smrt – ireverzibilna denaturacija proteina



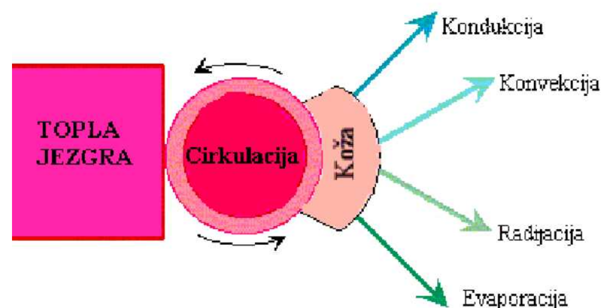
Živi organizam – termodinamički otvoren sustav



Stvaranje i izdavanje topline

Izmjena topline s okolišem:

- Unutrašnje vođenje topline
  - **kondukcija** – difuzija topline kroz intersticij od stanica do krvi (15%)
  - **konvekcija** – prijenos topline krvlju
- Vanjska izmjena topline između kože i okoliša
  - **radijacija** – infracrveno zračenje (60%)
  - **kondukcija** vođenje na predmete (5%)
  - **konvekcija** – vođenje u zrak
  - **evaporacija** – hlapljenje (20%) = neosjetno (0,7 L/dan), znojenje (50 ml/h – 4 L/h)



Radijacija

- prijenos topline između predmeta koji nisu u izravnom dodiru
- svi predmeti čija je temperatura viša od apsolutne nule zrače i apsorbiraju infracrvene zrake
- topliji predmeti izdaju više topline nego što je apsorbiraju, pa se hlade
- hladniji predmeti apsorbiraju više topline nego što zračenjem izdaju, pa se zagrijavaju

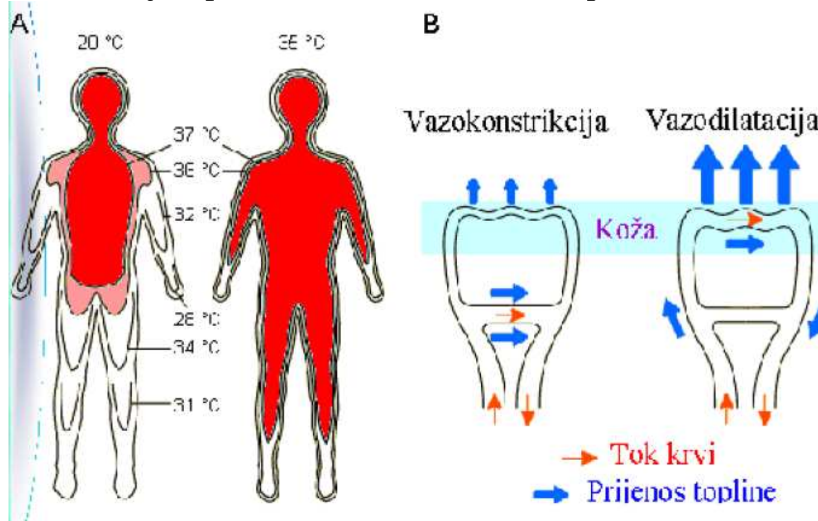
Kondukcija

- vođenje topline na predmete i u okolni zrak
- ovisi o svojstvima predmeta i temperaturnom gradijentu

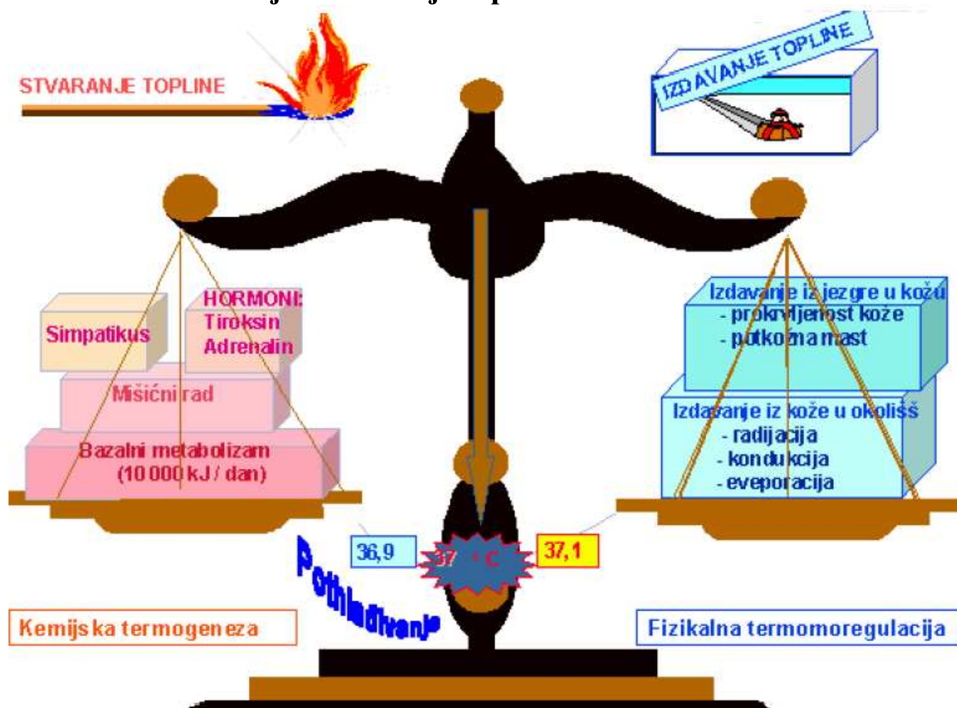
Evaporacija

- hlapljenje tekućine s površine predmeta
- hlapljenje može biti s površina sluznica (dišni sustav) (~ 0,7 L/dan) i hlapljenje preko kože (znojenjem)
- za isparavanje 1 L vode treba oko 2403 kJ
- veličina hlapljenja ovisi o postotku vlage u okolišu i o strujanju zraka

Temperaturni slojevi pri različitim okolišnim temperaturama

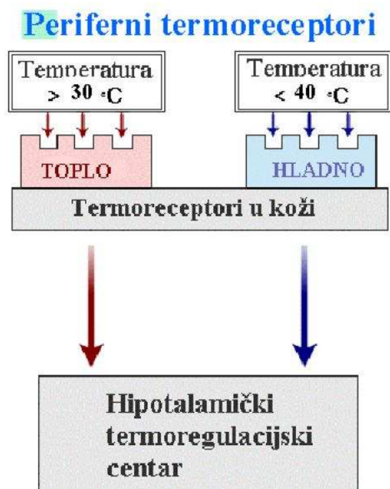


Ravnoteža između stvaranja i izdavanja topline



Regulacija tjelesne temperature – preko **hipotalamičkog integracijskog centra**

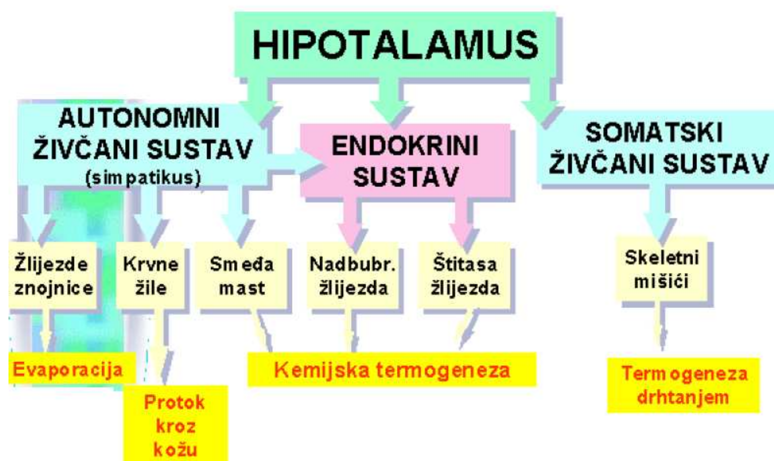
- proizvodnja, čuvanje i izdavanje topline
- temperatura kože
- temperatura tople jezgre



Kontrola tjelesne temperature

- **termoreceptori** – površinski (koža), duboki (unutrašnji organi) i centralni (hipotalamus)
- ***hipotalamički integracijski centar***
- **termoregulacijski odgovori**
  - termoneutralnost i vazomotorička regulacija
  - hladni stres i metabolička regulacija
  - toplinski stres – regulacijom evaporacije

Mehanizmi kontrole tjelesne temperature



Mehanizmi sniženja temperature

1. **VAZODILATACIJA** (u koži; inhibicija simpatičkih središta u hipotalamusu tj. inhibicija vazokonstriktornih središta)
2. **ZNOJENJE** (povišenje temperature jezgre >37°C)
3. **SMANJENJE STVARANJA TOPLINE** (inhibirani mehanizmi drhtanja i kemijske termogeneze)

Mehanizmi povišenja temperature

1. **VAZOKONSTRIKCIJA**
2. **PILOEREKCIJA**
3. **TERMOGENEZA** (drhtanje; simpatička aktivacija – rasplitanje oksidativne fosforilacije i oslobađanje topline bez stvaranja ATP-a; lučenje tiroksina)



Aklimatizacija

- proces kojim se tijelo privikava na razlike temperatura
- prilagodba organizama na normalno funkcioniranje u okolišu
- što su ekstremniji uvjeti potrebno je više vremena
- minimum trajanja aklimatizacije 3-5 dana, većina osoba 2-3 tjedna
- dvostruko povećanje maksimalne veličine znojenja
- smanjenje gubitka soli u znoju i urinu na ništicu (s 30 g na 5g)
- redukcija protoka krvi kroz kožu
- stabilna srčana frekvencija

ENDOKRINOLOGIJA, ŽLIJEZDE I HORMONI

Tjelesne funkcije nadziru živčani, hormonski i imunološki sustav.

Endokrini sustav

- koordinira funkcije stanica
- koristi kemijske signale za komunikaciju medu stanicama
- odgovor na endokrini signal odvija se u rasponu od nekoliko minuta do nekoliko sati

HORMON – tvar koju luči jedna skupina stanica direktno u krv, a ostvaruje učinak na udaljenom mjestu. Hormone luče endokrine žlijezde ili specijalizirane stanice

1. Djelovanje sporije u usporedbi s živčanim sustavom;
2. Izrazito male koncentracije dovoljne za postizanje željenog učinka

PODJELA HORMONA

1. PREMA IZVORU

- ***opći hormoni*** - hormoni u užem smislu riječi, izlučuje u krv specijalizirana nakupina stanica tj. endokrina žlijezda (npr. inzulin)
- **tkivni (lokalni) hormoni** – izlučuje u krv tkivo koje inače obavlja drugu funkciju, a samo usput i endokrinu (npr. probavni hormoni)
- ***stanični hormoni*** - izlučuju u okoliš pojedinačne stanice, a djeluju na susjedne stanice (npr.citokini)

2. PREMA PUTU PRIJENOSA

- **endokrini hormoni** – prenosi se krvlju iz jednog u drugo udaljeno tkivo (npr. kortikotropin)
- **neurokrini hormoni** – neurohormon se prenosi aksonom, pa potom krvnom strujom (npr. ADH)
- **parakrini i autokrini hormoni** - prenosi se medustaničnom tekućinom do susjednih različitih (parakrinih) ili istih (autokrinih) stanica (npr. somatostatin u gušterači)

3. PREMA KEMIZMU

- **proteini** (peptidi) - hormoni hipofize, inzulin, glukagon, parathormon, tireokalcitonin
- **amini**, derivati tirozina - tireoidni hormoni, kateholamini
- **steroidi** – glukokortikoidi, mineralokortikoidi, spolni hormoni, metaboliti vitamina D

4. PREMA FUNKCIJI

- **efektorni hormoni** – izravno djeluje na izvršne organe (npr. estrogeni)
- **tropni hormoni** – regulira stvaranje i lučenje efektornih hormona (npr. tireotropin)
- **liberin, statin** - hormoni koji oslobada (realising hormoni) i hormon koji inhibira hormon adenohipofize (npr. TRH)

5. PREMA VRSTI OBAVIJESTI

- ***upravljački hormoni*** - ima kvantitativan učinak ovisan o koncentraciji (npr. alodsteron)
- **permisivni hormoni** - omogućuje određeni proces neovisno o koncentraciji (npr. tiroksin)

6. PREMA REGULACIJI NJIHOVE KONCENTRACIJE

- **Hormoni *čiji se učinak regulira*** – koncentracija hormona se mijenja ovisno o promjeni nadzirane veličine (npr. inzulin)
- **Hormoni *čija se koncentracija regulira*** – hormoni čija je koncentracija manje više stalna tijekom dugog vremena (npr. tiroksin)

MEHANIZMI HORMONSKOG DJELOVANJA

Hormon se vezuje za specifični receptor na stanici ili unutar nje. Takav kompleks pokreće neku od slijedećih reakcija:

1) Membranski receptor mijenja konformaciju po vezivanju hormona, te aktivira druge glasnike koji prenose informaciju za određenu aktivnost stanice (proteinski i peptidni hormoni)
2) Intracitoplazmatski ili intranuklearni receptori zajedno u kompleksu s hormonom, koji je u difundirao u citoplazmu, potiču ili koče prepisivanje određenih gena (steroidni hormoni, tiroksin, trijodtironin)

KONTROLA IZLUČIVANJA HORMONA

1. **Bioritam** (npr. kortizol se najviše izlučuje tijekom ranog jutra)
2. Kontrola **živčanim sustavom** – srž nadbubrežne žlijezde, hipofiza i pinealna žlijezda
3. Kontrola **mehanizmom povratne sprege**

MEHANIZMI RAZGRADNJE I UKLANJANJA HORMONA

1. Metabolička razgradanja u tkivima
2. Vezanje u tkivima
3. Izlučivanje preko jetre u žuč
4. Bubrežno izlučivanje urinom

Eliminacija hormona iz krvi (klirens)

$$metabolički\ klirens = \frac{brzina\ nastajanja\ hormona\ iz\ plazme}{koncentracija\ hormona}$$

HIPOTALAMUS

Hipotalamus nadzire rad hipofize, a sam je nadziran iz cijelog CNSa. Luči hipotalamusne hormone koji potiču ili koče lučenje hormona iz hipofize, a do adenohipofize dolaze hipotalamično-hipofiznim portalnim žilama (krvlju)

- TRH *(faktor koji oslobađa tireotropni hormon)*
- CRH *(faktor koji oslobađa kortikotropin)*
- GHRH *(faktor koji oslobađa hormon rasta)*
- GnRH *(faktor koji oslobađa gonadotropine)*
- PIF (faktor koji inhibira prolaktin)

HIPOFIZA

Hipofiza je žlijezda veličine 1cm, smještena u turskom sedlu i povezana s hipotalamusno-hipofiznim drškom.

1) Prednji režanj (Adenohipofiza)
2) Stražnji režanj (Neurohipofiza)

Prednji režanj (Adenohipofiza)

- **Hormon rasta (GH)**

1) Utječe na rast svih stanica
2) Povećava sintezu, a smanjuje razgradnju proteina
3) Troši masti radi dobivanja energije
4) Smanjuje iskorištavanje glukoze u tijelu (koči njezin ulazak u stanice i razgradnju, a povećava odlaganje glikogena)

- **Adenokortikotropni hormon (ACTH) –** potiče lučenje hormona kore nadbubrežne žlijezde
- **Tireotropni hormon (TSH)** – potiče lučenje hormona štitnjače
- **Hormon koji stimulira folikule (FSH)** – potiče rast folikula prije ovulacije i rast spermija u testisima
- **Luteinizacijski hormon (LH)** – potiče razvoj žutog tijela i lučenje spolnih hormona (estrogena, progesterona i testosterona)
- **Prolaktin** – potiče razvoj mliječnih žlijezda i stvaranje mlijeka)

Srednji režanj (Neurohipofiza)

- **ADH (Vazopresin)** – zadržava vodu u bubrezima, potiče vazokonstrikciju i povisuje krvni tlak
- **Oksitocin** – potiče kontrakcije maternice tijekom porođaja i kontrakcije mioepitelnih stanica u dojkama tijekom dojenja

HORMONI ŠTITNJAČE

1) Folikuli – luče **tiroksin (T4) i trijodtironin (T3)**
2) Parafolikularne stanice luče **kalcitonin**

Štitnjača je jodna crpka, hvata jod (1 mg/tjedno) i ugrađuje u protein **tireoglobulin**.
Enzimi štitnjače ugrađuju jod u tireoglobulin, te stvaraju T3 i T4, koji se u stanicama folikula otcjepljuju od tireoglobulina, ulaze u krv i vežu se za globuline. Ti hormoni se dalje vežu za unutarstanični receptor za T3 (T4 $\rightarrow$ T3) i potiču prepisivanje gena.

Učinak hormona T3 i T4:

- potiču rast
- u stanicama povećavaju broj mitohondrija
- povećava se aktivni transport u stanicama
- povećavaju frekvenciju srca i disanja, protok krvi i MVS
- povećavaju lučenje probavnih sokova, te tek
- povećavaju bazalni metabolizam
- potiču metabolizam UH i masti
- ubrzavaju moždani rad, no mogu dovesti i do disocijacije moždanih aktivnosti
- posredno dovode do slabosti mišića

Regulacija lučenja

Mehanizam povratne sprege: dovoljno T3 i T4 koči lučenje TSH. Jedan od najbolje poznatih podražaja za lučenje TRH je hladnoća.

HORMONI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

1) **KORA** NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE – luči **kortikosteroide**
2) **SRŽ** NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE je **funkcijski vezana za simpatikus.**

Hormoni kore nadbubrežne žlijezde (kortikosteroidi)

1) **MINERALOKORTIKOIDI** – djeluju na koncentraciju elektrolita u plazmi

- **Aldosteron**
    - reapsorbira Na^+ i vodu iz bubrežnih kanalića, a secernira K^+
    - djelomično može i secernirati H^+ u bubrežnim kanalićima (umjerena alkaloza)
    - ***regulacija lučenja:***
        - hiperkalijemija i acidoza
        - hiponatremija i nizak tlak
        - reninsko – angiotenzinski sustav
        - ACTH

2) GLUKOKORTIKOIDI – djeluju uglavnom na metabolizam

- **Kortizol**
    - poticanje glukoneogeneze i smanjeno iskorištavanje glukoze u stanicama (osim u jetri) – **POVEĆAVA GUK**
    - smanjuje sintezu i povećava razgradnju bjelančevina – povećana konc. AK u krvi
    - smanjuje prijenos AK u ekstrahepatična tkiva
    - mobilizira i razgrađuje mast iz masnog tkiva, ali ju odlaže u vrat, ramena i gornji dio prsnog koša
    - protuupalno i imunosupresijsko djelovanje
    - ***regulacija lučenja***: ACTH mehanizmom negativne povratne sprege

- **Spolni hormoni (estrogen, progesteron i testosteron)**

Hormoni srži nadbubrežne žlijezde

1) **ADRENALIN**
2) **NORADRENALIN**

1) **Uzrokuju vazokonstrikciju i porast krvnog tlaka**
2) **Glikogenoliza i lipoliza**

GUŠTERAČA

- **Acinusi** – egzokrini dio, luči probavne enzime
- **Langerhansovi otočići** – endokrini dio

- **a stanice** – luče **glukagon**
- **b stanice** – luče **inzulin**
- **d stanice** – luče **somatostatin**

Inzulin

- polipeptid čiji je primarni učinak omogućavanje ulaska glukoze u stanice. Nije isključivo potreban jedino za njezin ulazak u moždane i jetrene stanice, kao i za mišićne tijekom jačeg mišićnog rada

➢ ***Metabolizam šećera***

1) U jetri i mišiću stimulira glikogenezu
2) Višak glukoze pohranjuje u obliku masti. Mast se prenosi i u masno tkivo preko lipoproteina
3) Koči glukoneogenezu

   Ukupan učinak je smanjenje GUK.

   Između obroka jetra razgrađuje glikogen i otpušta glukozu u krv

   Na lučenje inzulina utječe povišen GUK, a nekad i neke aminokiseline (Ala, Arg) (poticanje sinteze bjelančevina).

   Hipoglikemija – GUK < 2.5 mmol/L

➢ **Metabolizam masti**

1) Pospješuje sintezu masti u jetrenim stanicama i njihov prijenos u masno tkivo
2) Koči lipolizu
3) Pospješuje unos glukoze u masne stanice, gdje se ona korisi za sintezu glicerola
4) Korištenjem masti za energiju stvaraju se velike količine keto tijela
5) Pri nedostatku inzulina dolazi do lipolize, te se u plazmi pojavljuju razgradni produkti masti: glicerol i SMK, koji u jetri potiču nastanak fosfolipida, kolesterola i TGL, kao i ukupnih lipoproteina

➢ ***Metabolizam bjelančevina***

1) Ulazak AK, K^+, Mg^{2+} i PO_4^{3-} u stanice
2) Povećava sintezu novih bjelančevina i rast
3) Povećava prepisivanje gena
4) Sprječava razgradnju bjelančevina

Glukagon

- potiče ga niska GUK, kao i neke AK ((Ala, Arg) (radi glukoneogeneze))

1) Glikogenoliza u jetri
2) Glukoneogeneza u jetri

Ukupan učinak je povećanje GUK

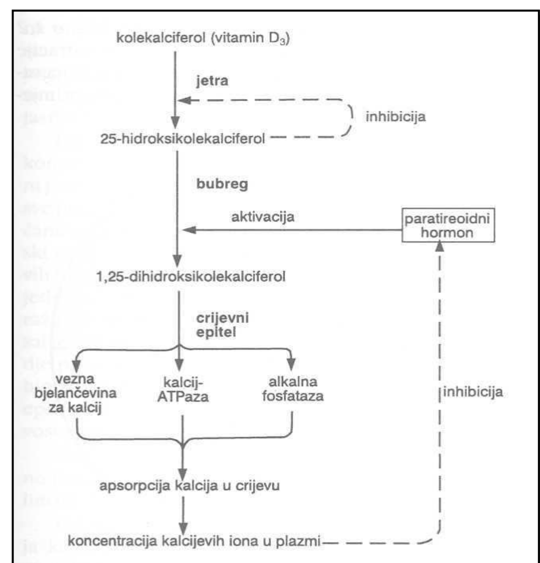
PARATIREOIDNI HORMONI I KALCITONIN

Paratireoidni hormon

PTH je bjelančevina koja se luči u paratireoidnim žlijezdama:

- Glavne stanice – luče većinu PTH
- Oksifilne stanice (? uloga)

1) Apsorpcija Ca^{2+} i fosfata iz kosti
2) Smanjena tubularna reapsorpcija fosfata u bubrezima
3) Poticanje tubularne respsorpcije Ca^{2+}
4) Aktivacija vitamina D



Vitamin D ima važnu ulogu u apsorpciji i odlaganju kosti i bez njega djelovanje PTH na apsorpciju kosti bi bilo smanjeno.
U manjim koncentracijama pospješuje kalcifikaciju kosti uslijed povećane apsorpcije kalcija i fosfata iz crijeva.

Regulacija lučenja: Sniženje Ca^{2+} potiče aktivnost PTH

Kalcitonin
Luče ga parafolikularne stanice (stanice C) smještene u intersticijskom tkivu između folikula štitnjače. Primarna uloga mu je smanjivanje koncentracije Ca^{2+} u krvi.
Regulacija lučenja: Povišenje koncentracije Ca^{2+} potiče aktivnost kalcitonina.

MUŠKI SPOLNI HORMONI

Testosteron
Testosteron se stvara u intersticijskim Leydigovim stanicama, a počinje se stvarati približno u 2. mjesecu života. Male količine androgena također stvara i kora nadbubrežne žlijezde.

Djelovanje:
- razvoj primarnih i sekundarnih osobina muškarca
- rast dlaka po licu, prsima i pubičnom području
- ćelavost
- glas – hipertrofija sluznice grkljana
- podebljavanje kože po čitavom tijelu
- povećava sintezu bjelančevina (muskulatura veća za 50% nego kod žena)
- povećava ukupnu količinu koštanog matriksa, a time i količinu Ca^{2+} u organizmu
- povećava broj eritrocita

Regulacija lučenja: Preko FSH (potiče razvoj spermatogonija u spermatocit) i LH (potiče Leydigove stanice da stvaraju testosteron). GnRH vrši nazdor nad lučenjem testosterona po principu negativne povratne sprege.

$$GnRH \rightarrow LH \uparrow \rightarrow testosteron \uparrow \rightarrow GnRH \downarrow$$

ŽENSKI SPOLNI HORMONI
Ženski spolni hormoni su pod utjecajem djelovanja FSH i LH koji nadziru rast i razvoj folikula u jajnicima.
U prvom dijelu ženskog spolnog ciklusa granulozne i tekalne stanice strome luče estrogen i progesteron.
U drugoj fazi velike količine estrogena, a osobito progesterona luči žuto tijelo (granulocitne stanice su prešle u luteinske). Velika količina progesterona i estrogena inhibira stvaranje FSH i LH. No, 12. dan nakon ovulacije, žuto tijelo u potpunosti degenerira, te adenohipofiza ponovno počinje lučiti FSH i LH koji potiču rast novih folikula i započinju novi ciklus.
Menstruacija se javlja zbog slabog lučenja progesterona i estrogena pri kraju ciklusa.
Za ovulaciju je bitan preovulatorni val LH i FSH.

Estrogeni

- razvoj primarnih i sekundarnih osobina žene
- povećava osteoblastičnu aktivnost
- potiče odlaganje većih količina masti u potkožna tkiva
- omogućuje bolju prožiljenost kože

Progesteron

- poticanje sekrecijskih promjena u endometriju uterusa čime se on priprema za implantaciju oplođenog jajašca
- pospješuje sekrecijske funkcije jajovoda (važno za oplođeno jajašce)
- potiče razvoj režnjića u alveolu dojke čime alveolarne stanice poprimaju sekretorna obilježja, ali ne izlučuju mlijeko

FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG SUSTAVA

ORGANIZACIJA CNS – a

- neuron centralnog živčanog sustava (CNS) je osnovna funkcijska jedinica
- CNS ima 100 x 10^9 neurona
- ulazni signali dospijevaju preko sinapsi na neuronskim dendritima i sinapsi na neuronskom tijelu
- izlazni signali putuju jedinim aksonom koji izlazi iz neurona

SENZORIČKI DIO OSJETNOG SUSTAVA – OSJETNI RECEPTORI

- Većina aktivnosti živčanog sustava započinje osjetnim doživljajem preko osjetnog receptora
- Somatski dio živčanog sustava dobiva informacije preko perifernih živaca a potom se informacije prenose u:
    a) sve razine kralješnične moždine;
    b) retikularnu tvar produljene moždine, ponsa i mezencefalona;
    c) mali mozak;
    d) talamus;
    e) područja kore velikog mozga

MOTORIČKI DIO – EFEKTORI

- motoričke funkcije živčanog sustava obuhvaćaju:
  1) kontrakciju skeletnih mišića;
  2) kontrakciju glatkih mišića u unutarnjim organima;
  3) lučenje egzokrinih i endokrinih žlijezda
- mišiće i žlijezde nazivamo efektorima jer obavljaju funkcije kojima upravljaju živčani signali
- skeletna motorička živčana os nadzire kontrakcije skeletnih mišića
- autonomni živčani sustav nadzire glatke mišiće i žlijezde

OBRADA INFORMACIJE

- jedna od najvažnijih funkcija živčanog sustava je obrada ulaznih informacija
- 99% ulaznih informacija odbacuju se kao nevažne
- usmjeravanje i obrađivanje informacija naziva se **integracijskom funkcijom** živčanog sustava

Uloga sinapsi u obradi informacija

- sinapsa je mjesto povezivanja dvije živčane stanice
- djelatnost sinapse je **selektivna**

POHRANJIVANJE INFORMACIJA – PAMĆENJE

- većina se informacija pohranjuje u kori velikog mozga dok se manji broj informacija pohranjuje u bazalnim ganglijima i leđnoj moždini
- pohranjivanje informacija nazivamo **pamćenje**
- **facilitacija** je proces olakšanog prijenosa signala koji se ponavljaju

GLAVNE RAZINE U FUNKCIJI CNS – a

- razina kralješnične moždine
- subkortikalna razina ili razina nižih dijelova mozga
- kortikalna razina ili razina viših dijelova mozga

Razina kralješnične moždine

- živčani sklopovi u kralješničnoj moždini mogu uzrokovati:
    a) pokrete koračanja;
    b) reflekse kojima se dijelovi tijela uklanjaju od predmeta koji uzrokuju bol;
    c) reflekse koji ukrućuju udove i podupiru tijelo protiv sile teže;
    d) reflekse koji nadziru lokalne krvne žile, pokrete probavnog sustava i mokrenje
- viši dijelovi živčanog sustava šalju signale u periferne dijelove tijela ”naređujući” im da obave svoje funkcije

Razina nižih dijelova mozga – subkortikalna razina

- podsvjesne tjelesne aktivnosti nadziru niža područja mozga
- podsvjesnu kontrolu arterijskog tlaka i disanja obavljaju produljena moždina i pons
- nadzor nad ravnotežom funkcija je starijih dijelova maloga mozga, produljene moždine, ponsa i mezencefalona
- hranidbene reflekse potiču područja u produljenoj moždini, ponsu, mezencefalonu, amigdalima i hipotalamusu

Razina moždane kore

- kora je glavno mjesto pamćenja
- kora kontrolira funkcije nižih moždanih centara
- kora je bitna za procese mišljenja
- budnost kore potiče iz nižih moždanih centara (talamokortikalni aktivacijski sustav)

SINAPSE CNS – a

- sinapse dijelimo na **kemijske** i **električne**
- gotovo sve sinapse CNS su kemijske
- prvi neuron luči kemijsku tvar nazvanu neurotransmiter (prijenosna tvar)
- prijenosna tvar djeluje na receptorsku bjelančevinu na membrani drugog neurona
- električne sinapse su kanali otvoreni za izravni prijenos tekućine koja provodi električnu struju
- većinu kanala čine male bjelančevinaste tubularne tvorbe nazvane pukotinska spojišta (engl. gap junctions)
- Vođenje signala kroz **kemijske sinapse** je **jednosmjerno** a kroz **električne sinapse dvosmjerno**

SUSTAV DRUGIH GLASNIKA U POSTSINAPTIČKOM NEURONU

- njihovo djelovanje uzrokuje produljeni učinak
- G-protein je pričvršćen na dijelu receptorske bjelančevine koja strši u unutrašnjost stanice
- G protein grade a komponenta koja je aktivacijski dio G proteina i β i γ podjedinica koje pričvršćuju G protein uz unutrašnji dio stanične membrane
- poslije aktivacije živčanim impulsom dio a G proteina odvoji se od dijela β i γ

Funkcije α podjedinice G proteina

1) otvaranje specifičnih ionskih kanala kroz membranu postsinaptičke stanice
2) aktiviranje cikličnog AMP ili c-GMP u živčanoj stanici
3) aktiviranje jednog ili više unutarstaničnih enzima
4) aktiviranje transkripcije gena

EKSCITACIJSKI RECEPTORI U POSTSINAPTIČKOJ MEMBRANI

1) ekscitaciju uzrokuje otvaranje natrijskih kanala (ulazak pozitivnih iona)
2) ekscitaciju uzrokuje smanjeno provođenje kroz kloridne i kalijske kanale ili pak kroz obje vrste kanala-smanjuje se ulazak klorida i difuzija pozitivno nabijenih kalijevih iona prema van
3) ekscitaciju uzrokuju različite promjene unutarnjeg staničnog metabolizma

INHIBICIJSKI RECEPTORI U POSTSINAPTIČKOJ MEMBRANI

1) Inhibiciju uzrokuje otvaranje kloridnih kanala kroz receptorsku molekulu (ulazak kloridnih iona)
2) inhibiciju uzrokuje povećanje vodljivosti za kalijeve ione kroz receptor (izlazak kalijevih iona)
3) inhibiciju uzrokuje aktivacija receptorskih enzima koji inhibiraju stanične metabolične funkcije povećavajući broj inhibicijskih receptora i smanjujući broj ekscitacijskih receptora

KEMIJSKE TVARI KOJE DJELUJU KAO SINAPTIČKI PRIJENOSNICI

- niskomolekularni prijenosnici brzog djelovanja omogućavaju osjetne signale za mozak i motoričke signale za mišiće
- niskomolekularni prijenosnici najčešće mijenjaju vodljivost kroz ionske kanale
- mjehurići sa niskomolekularnim prijenosnicima se ponovo iskorištavaju
- acetilkolin se sintetizira iz acetila i kolina u prisustvu enzima kolin-acetil transferaze
- acetilkolin razgrađuje na acetat i kolin enzim kolinesteraza

Niskomolekularni prijenosnici:
Acetilkolin

1. specifičan je za završetke piramidnih stanica motoričke kore
2. Za različite vrste neurona u bazalnim ganglijjima
3. Za motoneurone koji inerviraju skeletni mišić
4. Za preganglijske neurone autonomnog živčanog sustava
5. za postganglijske neurone parasimpatičkog sustava
6. za neke postganglijske neurone simpatičkog živčanog sustava

- djelovanje acetilkolina je u većini slučajeva **ekscitacijsko** dok u perifernim parasimpatičkim vlaknima ima i **inhibicijske** učinke, primjerice na srcu

Noradrenalin

- luče ga neuroni čija se stanična tijela nalaze u moždanom deblu i hipotalamusu
- luče ga neuroni locusa ceruleusa koji pomaže u održavanju budnosti
- njegov učinak može biti i **ekscitacijski** i **inhibicijski**

Dopamin

- luče ga neuroni supstancije nigre koji se nalaze uglavnom u strijatnom području bazalnih ganglija
- njegovi učinci su uglavnom inhibicijski

Glicin

- luče ga sinapse kralješnične moždine
- djeluje kao inhibicijski prijenosnik

GABA ili γ **-** ***aminomaslačna kiselina***

- luče je živčani završeci u kralješničnoj moždini,malom mozgu, bazalnim ganglijima,te kortikalnim područjima
- uzrokuje **inhibiciju**

Glutamat

- luče ga presinaptički zavšeci u mnogim osjetnim putovima te u mnogim područjima kore velikog mozga
- uzrokuje **ekcitaciju**

Serotonin

- luče ga jezgre raphe moždanog debla a vlakna iz tih jezgara protežu se u mnoga područja mozga i kralježnične moždine, posebice u stražnje rogove kralježnične moždine i hipotalamus
- serotonin djeluje kao **inhibitor spinalnih putova za bol**
- drži se da djeluje u nadzoru raspoloženja

Dušikov oksid

- luče ga dijelovi mozga odgovorni za dugoročno ponašanje i pamćenje
- sintetizira se kad zatreba (nije prethodno sintetiziran)
- difundira iz presinaptičkog završetka te dospijeva u okolne postsinaptičke neurone
- ne utječe znatnije na membranski potencijal postsinaptičkog neurona nego djeluje na unutarstanične metaboličke funkcije

Neuropeptidi

- sintetiziraju se u ribosomima kao sastavni dijelovi velikih bjelančevinastih molekula
- bjelančevine se pomoću enzima razgrađuju na neuropeptide ili njihove prethodnike
- neuropeptidi se gomilaju u sićušnim prijenosnim mjehurićima koji se otpuštaju u citoplazmu
- proces prijenosa prijenosnih mjehurića do vršaka živčanih vlakana naziva se **aksonsko strujanje**
- mjehurići su podložni autolizi
- količina oslobođenih neuropeptida je mnogo manja od količine niskomolekularnih prijenosnika
- neuropeptidi su 1000 puta aktivniji od niskomolekularnih prijenosnika te su njihova djelovanja duža
- među dugotrajne učinke spada dugotrajno zatvaranje kalcijskih pora, promjene aktivacije i deaktivacije specifičnih gena u jezgri

MEMBRANSKI POTENCIJAL MIROVANJA NEURONSKE SOME

- membranski potencijal mirovanja iznosi -65 mV
- koncentracija natrija u izvanstaničnoj tekućini iznosi 142 mmol/L a unutar neurona 14 mmol/L (natrijska crpka stvara gradijent)
- koncentracija kalija u somi iznosi 120 mmol/L a u izvanstaničnoj tekućini 4,5 mmol/L (kalijska crpka stvara gradijent)
- potencijal koji sprečava gibanje bilo koje vrste iona naziva se Nerstov potencijal za taj ion

- EMS(mv)=± 61x log $\frac{\text{(koncentracije unutra)}}{\text{(koncentracija izvana)}}$

-potencijal je negativan za pozitivne ione a pozitivan za negativne ione

-stvarna vrijednost membranskog potencijala za natrij je -65mV a ne +61mV dobiven Nerstovom jednadžbom

Nerstov potencijal za kalij je -86 mV

Nerstov potencijal za klor je -70 mV

EKSCITACIJSKI POSTSINAPTIČKI POTENCIJAL

- potencijal membrane u mirovanju iznosi -65mV
- porast potencijala na manje negativne vrijednosti naziva se ekscitacijskim postsinaptičkim potencijalom (EPSP)
- EPSP nastaje u početnom segmentu aksona koji izlazi iz neuronske some jer ima sedam puta veću koncentraciju natrijskih kanala reguliranih naponom
- prag podraživanja neurona iznosi -45mV

INHIBICIJSKI POSTSINAPTIČKI POTENCIJAL

- uzrokuje ga ulaženje klorida i izlaženje kalija što dovodi do povećanja unutarstanične negativnosti (hiperpolarizacija)
- povećanje negativnosti ispod razine normalnog potencijala membrane u mirovanju zove se inhibicijskim postsinaptičkim potencijalom (IPSP)

PRESINAPTIČKA INHIBICIJA

- inhibicijska prijenosna tvar GABA otvara anionske kanale što omogućuje difuziju kloridnih iona u završno vlakance
- presinaptička inhibicija koči postranično širenje signala u osjetnim putovima
- EPSP i IPSP traju oko 15 ms

PROSTORNA I VREMENSKA SUMACIJA U NEURONIMA

- učinak zbrajanja istodobnih postsinaptičkih potencijala nastalih aktiviranjem većeg broja završetaka na velikoj površini membrane naziva se **prostornom sumacijom**
- nastaju li uzastopna izbijanja iz pojedinog presinaptičkog završetka dovoljno brzo mogu se međusobno zbrajati pa nastaje **vremenska sumacija**
- učinci EPSP i IPSP mogu se istovremeno zbrajati

- za neuron čiji sumirani EPSP nije toliko povećan da bi dosegao prag podražaja kažemo da je **facilitiran**

POSEBNE FUNKCIJE DENDRITA U PODRAŽIVANJU NEURONA

- 80-95% svih presinaptičkih završetaka motoneurona prednjeg roga završava na dendritima a 5-20% na somi
- većina dendrita ne mogu provoditi akcijske potencijale jer imaju malo natrijskih kanala reguliranih naponom
- povećanje negativnosti membranskog potencijala za vrijeme njegovog elektroničkog širenja uzduž dendrita prema somi naziva se **dekrementno vođenje**
- dendriti mogu zbrajati EPSP i IPSP

POSEBNE ZNAČAJKE SINAPTIČKOG PRIJENOSA

- **zamor** sinaptičkog prijenosa je pojava pri kojoj se frekvencija izbijanja postsinaptičkih neurona postepeno smanjuje
- zamor nastaje zbog iscrpljenja zaliha prijenosne tvari u sinaptičkim završecima
- uzrok zamaranja može biti:
  1) progresivna inaktivacija sve većeg broja postsinaptičkih membranskih receptora;
  2) sporo nastajanje nenormalne koncentracije iona unutar postsinaptičke neuronske stanice
- alkaloza znatno povećava podražljivost neurona a acidoza smanjuje
- **sinaptičko usporenje** iznosi **0.5 ms**

LITERATURA:

- predavanja iz fiziologije predavača Katedre za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci (http://www.medri.uniri.hr/katedre/Fiziologija/nastava.htm)
- Guyton A. C., Hall J. E. – Medicinska fiziologija, udžbenik, 12. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
- Skupina autora – Priručnik za vježbe iz fiziologije, neurofiziologije i imunologije, Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka, 1999.